

Le 606 et le Mercure dans le Traitement de la Syphilis

COMPARAISON

ASSOCIATION

(Revue Critique)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 24 Décembre 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

BOULANGIER (Georges-Gabriel-Martin)

Né le 7 Février 1887, à Dieuze (Alsace-Lorraine)

INTERNE DES HOPITAUX

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. SIMON,	professeur	Président.
		HOCHÉ,	professeur	Juges
		ETIENNE,	agrégé . .	
		L. SPILLMANN,	agrégé .	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE Ernest CLAUDE, 3, Place Carnot.

1912

Le 606 et le Mercure dans le Traitement de la Syphilis

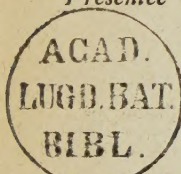
COMPARAISON

ASSOCIATION

*(Revue Critique)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 24 Décembre 1912



POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

BOULANGIER (Georges-Gabriel-Martin)

Né le 7 Février 1887, à Dieuze (Alsace-Lorraine)

INTERNE DES HOPITAUX

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

{	MM.	SIMON,	professeur	Président.
		HOCHÉ,	professeur	
		ETIENNE,	agrégé ...	Juges
		L. SPILLMANN,	agrégé ..	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE Ernest CLAUDE, 3, Place Carnot.

1912

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTE DE MÉDECINE

Doyen : M. GROSS, O *, I ☉.

Assesseur : M. WEISS, *, I ☉.

Professeurs honoraires : MM. BRAUNIS, *, I ☉; NICOLAS, I ☉; PRENANT, *, I ☉; BERNHEIM, O *, I ☉.

Professeurs :

Clinique chirurgicale.....	M. GROSS, O *, I ☉.
Physique médicale.....	M. CHARPENTIER, *, I ☉.
Médecine opératoire.....	M. CHRÉTIEN, I ☉.
Clinique chirurgicale.....	M. WEISS, *, I ☉.
Chimie médicale et toxicologie.....	M. GARNIER, I ☉.
Clinique médicale.....	M. SPILLMANN, I ☉.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. HERGOTT, *, I ☉.
Hygiène.....	M. MACÉ, I ☉.
Clinique médicale.....	M. SIMON, I ☉.
Physiologie.....	M. MEYER, *, I ☉.
Pathologie gén. et Pathologie interne	M. N.
Histoire naturelle médicale.....	M. VUILLEMIN, I ☉.
Clinique ophtalmologique.....	M. ROHMER, I ☉.
Médecine légale.....	M. PARISOT, *, I ☉.
Clinique des maladies des enfants.....	M. HAUSHALTER, I ☉.
Histologie.....	M. BOUIN, I ☉.
Anatomie descriptive.....	M. ANCEL, I ☉.
Anatomie pathologique.....	M. HOCHÉ, I ☉.

Professeurs-adjoints :

Clinique d'électrothérapie (1).....	M. GUILLOZ, *, I ☉.
Pathologie externe.....	M. VAUTRIN, I ☉.

Chargés de Cours Complémentaires :

Clinique des maladies des vieillards...	M. ETIENNE, I ☉, agrégé libre.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	M. L. SPILLMANN, I ☉, agrégé libre.
Accouchements.....	M. SCHUHL, I ☉, agrégé libre.
Clinique d'orthopédie (1).....	M. FRÖLICH, I ☉, agrégé libre.
Clinique de chirurgie infantile et d'oto-rhino-laryngologie (1).....	M. JACQUES, I ☉, agrégé libre.
Clinique des voies urinaires (1).....	M. ANDRÉ, I ☉, agrégé libre.
Clinique des maladies mentales.....	M. PARIS, I ☉.
Médecine opératoire.....	M. MICHEL, I ☉, agrégé libre.
Thérapeutique et Matières médicales.....	M. ZILGIEN, I ☉, ag., lib., ch. du cours.

Agrégés en exercice

MM. GUILLOZ, *, I ☉.	MM. COLLIN, A ☉.	MM. BUSQUET.
LAMBERT, I ☉.	DUFOUR, I ☉.	LUCIEN, A ☉.
RICHON, A ☉.	SENCERT, A ☉.	BINET.
G. GROSS, I ☉.	ROBERT, A ☉.	PERRIN, A ☉.
FRUHINSCHOLZ, I ☉.		

Agrégés libres

MM. REMY, A ☉, FÉVRIER, O *, I ☉, ETIENNE, I ☉, ZILGIEN, I ☉, FRÖLICH, I ☉, SCHUHL, I ☉, JACQUES, I ☉, ANDRÉ, I ☉, MICHEL, I ☉, L. SPILLMANN, I ☉.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, *, (M), I ☉, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

L'Université a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A MON PÈRE

Hommage de ma profonde
reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

LOUIS SPILLMANN

Chargé de la clinique de Dermatologie et Syphiligraphie

qui nous a guidé de ses conseils
dans la rédaction de ce travail,
et dont la bienveillance ne nous
fit jamais défaut dans le cours
de nos études.

INTRODUCTION

Lorsque, vers la fin du xv^e siècle, la Syphilis fit son invasion en Europe, la médecine, au milieu de l'affolement général, parut tout d'abord désarmée en face du mal inconnu. Si l'on en croit Fracastor, le premier en date des syphiligraphes, les uns considéraient le fléau comme « envoyé par le Ciel pour punir l'humanité de ses péchés de luxure » sans doute le siècle avait-il conscience de l'avoir bien mérité.

D'aucuns y voyaient une épidémie d'origine sidérale ; beaucoup de médecins avouaient n'y rien comprendre et récusait leur thérapeutique. De là vint que les premiers traitements dirigés contre la Syphilis se limitèrent à des pèlerinages, invocations aux saints guérisseurs, recettes des bonnes gens, etc.

Pourtant l'on connaissait de longue date les bons effets du mercure dans certaines dermatoses, sans doute des syphilis méconnues, il était même en Lombardie d'un usage vulgaire et bientôt ses premières applications à la Syphilis furent accueillies d'enthousiasme. Depuis lors il a toujours

occupé la scène, mais avec bien des vicissitudes. Tout d'abord exalté comme le remède sauveur et sans égal, il fut employé sans mesure et sans méthode, et des accidents, parfois des désastres en résultèrent, qui bientôt, par une réaction également excessive, le firent condamner. Ce fut alors le règne éphémère du gaïac, puis vinrent toute la gamme des dépuratifs végétaux, des sudorifiques, des évacuants ; on ordonnait tour à tour la salsepareille, la bourrache, la chicorée, le houblon, la douce-amère, la lobelia, dite syphilitica, l'hysope, le citron, la saponaire, l'opium, le sassafras, les bois sudorifiques, les purgatifs de tout genre, divers métaux, le cuivre, l'antimoine, même l'or et l'argent ; la saignée fut elle-même au ^{xvii}^e siècle très employée contre la syphilis. Enfin l'impuissance de toutes ces médications rendit la première place au mercure ; et depuis lors il ne l'a pas quittée.

Malgré de funestes erreurs de méthode, comme celle dite de la salivation ; malgré les attaques de Broussais, qui attribuait au médicament les symptômes de la maladie, malgré l'avènement de l'iodure de potassium, d'abord appliqué par Wallace à tous les accidents, puis heureusement ramené par Ricord aux indications de la période tertiaire, malgré enfin de multiples déboires, le mercure fut jusqu'à ces derniers temps considéré comme le remède héroïque de la Syphilis.

Dès la fin du siècle dernier, dans ses leçons impérissables, le professeur Fournier en avait réglé l'emploi d'une façon qui paraissait définitive, et lui-même disait à ses élèves en 1890 : « La place qu'au prix de tant de péripéties le mercure a conquise dans la thérapeutique, il la conservera toujours, il la conservera définitivement, soyez-en

sûrs, car il la doit à une action puissante qu'il exerce sur la maladie, action qui a bien pu être contestée, — tout est contestable, à commencer par la lumière du jour pour ceux qui ferment les yeux, — mais qui s'affirme d'une façon tellement habituelle, tellement éclatante, qu'elle s'impose véritablement de toute évidence et ne saurait être méconnue. »

Ainsi la question paraissait jugée, d'autant plus que pendant ces vingt dernières années on avait essayé sans grand succès la plupart des nouveaux-nés de la chimie, métaux, métalloïdes, sels organiques aussi bien que minéraux, et que de son côté la botanique avait depuis longtemps épuisé son herbier ; et le mercure semblait assuré dans les siècles à venir de rester à la première place, quand il y a deux ans, surgit à grand fracas, un nouveau spécifique, le 606 d'Ehrlich. Son avènement déclencha dans le monde médical l'ouragan de la discorde : aux hurrahs frénétiques de ses parrains et de ses partisans répondirent des coups de sifflet non moins convaincus ; parfois même la dispute s'écarta des formes courtoises qui conviennent à la science et l'on put un instant mettre en doute la bonne foi des plus acharnés.

Aujourd'hui, l'ardeur du combat s'est apaisée, les partisans du 606 aussi bien que ses adversaires ont dû, devant les faits, abandonner beaucoup de leurs prétentions ; en même temps, les essais du médicament s'étant multipliés dans le monde entier, des travaux autorisés par les résultats ont été publiés de plus en plus nombreux ; et il nous a semblé que dès à présent l'on pouvait présenter de la question une vue d'ensemble, basée sur les résultats cliniques et sérologiques du nouveau traitement. Le 606 s'est

imposé dans la thérapeutique, ses succès sont aujourd'hui reconnus presque unanimement ; mais en face de ceux-ci se sont dressés nombreux les échecs et les accidents.

Doit-il prendre le rang du mercure, ou se contenter de la seconde place ? Doit-il au contraire être associé à celui-ci ? C'est ce que nous tâcherons d'établir dans ce travail, en mettant à profit le plus possible du monceau des faits et des documents accumulés pendant ces deux années autour de la controverse.

Il va sans dire que le procès ne saurait être jugé maintenant : des flots d'encre couleront encore avant d'entraîner la conviction du monde médical ; car, on ne saurait trop le répéter et l'opposer aux panégyristes des nouvelles méthodes, il faut plus d'un demi-siècle pour apprécier définitivement la valeur d'un remède antisypilitique. Un fait entre mille suffira pour étayer cette proposition : à l'une des dernières séances de la Société de dermatologie, le professeur Gaucher montrait des syphilides ulcéreuses de la face, chez un homme qui avait contracté la syphilis cinquante ans auparavant ; à quoi le docteur Brocq répondit en citant le cas d'un de ses malades qui, ayant contracté la Syphilis à l'âge de 19 ans, et suivi un traitement de quelques mois, présenta, à l'âge de 84 ans, des lésions gommeuses, sans avoir eu d'autres accidents entre 19 et 84 ans. Et le professeur Gaucher concluait : « C'est un cas à méditer pour ceux qui affirment la guérison de la Syphilis après quelques mois d'observation. »

CHAPITRE I

Le 606 — Son histoire, son emploi, ses succès

L'arsenic, connu de tout temps pour son extrême toxicité, fit de bonne heure son entrée dans l'arsenal thérapeutique ; le moyen âge employait les sulfures d'arsenic naturels dans le traitement de certains ulcères, exprimant en ces termes leur valeur médicale : « Quod non sanat ferrum, sanat arsenicus, Quod non sanat arsenicus, sanat ignis ».

On connaissait même l'arsenicisme chronique médicamenteux. Son application méthodique au traitement de la Syphilis reconnue est plus récente et visait tout d'abord un rôle accessoire ; on l'ordonnait comme tonique contre l'action débilitante de la Syphilis et les asthénies consécutives au traitement mercuriel. Il entre à ce titre dans la composition de la liqueur de Donovan, qui date de 1839, avec le biiodure d'hydrargyre et l'iodure de potassium. Ricord le prescrivait également contre l'anémie des syphilitiques. Bielt, Mauriac associaient les arséniaux aux iodures, Rollet les associait au mercure.

Dès le début du dernier siècle, on envoyait les syphilitiques aux eaux de Wiesbaden ; leur minéralisation arsenicale fut constatée seulement en 1850 ; puis viennent les succès des eaux françaises, Uriage, la Bourboule, qui contiennent respectivement 4 et 18 milligrammes d'arséniate de soude par litre ; la cure thermique de ces stations permet d'élever sensiblement les doses de mercure dans le traitement des Syphilis graves.

D'autre part, la première combinaison arsénicale organique, l'acide cacodylique, avec ses sels de soude et de mercure, avait été découvert et expérimenté dès 1845 par Bunsen, et employé par des médecins allemands vers 1865.

Pourtant, malgré ces tentatives heureuses, malgré le patronage de syphiligraphes écoutés, malgré le succès des stations thermales précitées, l'arsenic paraissait tomber dans l'oubli. Depuis une dizaine d'années son étude a été reprise et poussée à fond ; des dérivés nouveaux ont été découverts et expérimentés en médecine. Le professeur Gautier en 1900, et le professeur Robin en 1902 vantent les succès des cacodylates et de l'arrhénal ; Brocq, en 1901, obtient de brillants résultats avec le cacodylate acide de mercure, puis avec le cacodylate iodo-hydrargyrique.

Puis vinrent l'arrhénate de mercure, le salicylarsinate de mercure, ou énésol, et surtout l'atoxyl, soi-disant découvert en Allemagne en 1904, mais obtenu déjà par Béchamp, de Montpellier, en 1863. Les premières applications de l'atoxyl furent faites aux trypanosomiases ; Thomas, puis Uhlenhut, obtinrent dans cette voie des succès encourageants.

La question fit un grand pas en avant le jour où Schaudin découvrit le spirille de la Syphilis, et indiqua la pa-

renté de cette affection avec les trypanomiasés et les spirilloles animales ; c'était ouvrir à la thérapeutique un vaste champ d'expériences ; l'étude de la Syphilis animale et des spirilloles expérimentales lui rendit les mêmes services.

Essayé d'abord chez les poules, les singes, le lapin, l'atoxyl fut appliqué au traitement de la Syphilis humaine, en 1907 par Salmon, puis par Lassar, par Hoffmann et nombre d'autres ; les premiers succès, parfois brillants, firent croire qu'on possédait le vrai médicament spécifique, capable d'enrayer et de guérir la maladie, voire même d'empêcher son éclosion ; mais bientôt le nombre des accidents se multiplia, des cas de cécité, des intoxications mortelles furent signalés en grand nombre, et la plupart des médecins abandonnèrent l'atoxyl et les atoxylates ; mais il avait ouvert la voie. Son étude chimique et expérimentale fut continuée par Ehrlich et Berthelm, nous verrons ce qu'il en advint.

L'année 1909 vit naître un nouveau produit arsénical organique, l'hectine. Son tort principal fut d'être suivie à quelques mois par le 606 : le bruit fait autour de celui-ci couvrit la voix des partisans de l'hectine. MM. Hallopeau et Mouneyrat, créateurs de ce corps, puis M. Balzer obtinrent avec l'hectine des succès importants, on tenta même le traitement abortif, par injections locales au niveau de l'accident primaire, et M. Hallopeau déclara à l'Académie de médecine qu'un malade ayant reçu autour de son chancre 30 injections d'hectine, pouvait se marier ; une commission d'enquête nommée par l'Académie fit justice de ces conclusions excessives. Nous mêmes, avec M. le professeur agrégé Spillmann, avons fait pendant plu-

sieurs mois des essais de ce médicament : le traitement local dut être abandonné parce que trop douloureux dans la majorité des cas ; les injections intramusculaires nous donnèrent des résultats moyens, souvent médiocres ; d'ailleurs l'insuffisance de l'hectine fut implicitement reconnue par ses créateurs puisqu'ils lancèrent peu après l'hectargyre, qui ne paraît pas très supérieure aux autres sels solubles de mercure.

L'hectine en somme a paru être à ceux qui l'ont employée un médicament actif, le moins toxique des dérivés arsenicaux, intéressant comme adjuvant du mercure, mais pas autre chose.

D'autres médecins poursuivirent des essais avec divers sels arsénicaux, arséniates, cacodylates, méthylarsinates ; Prokhorov, en particulier, injectant le cacodylate de soude à la dose de 10 centigrammes par kilogramme d'individu, obtient de très beaux résultats et n'a jamais eu d'accident.

Ehrlich cependant, continuant ses recherches, pensa remplacer avantageusement l'atoxyl par son dérivé acétylé et le sel sodique de celui-ci, l'arsacétine. Ce produit, moins toxique que son prédécesseur, s'était montré très actif contre les spirilles de la fièvre récurrente et contre les trypanosomes ; il fut expérimenté chez l'homme par Neisser, Ruete, Iversen et d'autres médecins ; les résultats thérapeutiques furent médiocres, il y eut des accidents gastriques, rénaux, et des névrites optiques comme avec l'atoxyl.

Vint ensuite l'arsénophénylglycine, ou spirarsyl, portant dans la série d'Ehrlich le n° 418, poudre jaune prenant au contact de l'oxygène une coloration brune ; la différence essentielle entre ce produit et les précédents consiste

en ce que l'arsenic s'y trouve non plus sous la forme pentatomique mais sous la forme triatomique, qu'Ehrlich considère désormais comme la seule utilisable. Le 418 ayant donné dans les trypanomiasés animales des résultats surprenants, fut appliqué au traitement de la Syphilis humaine par Alt et par Neisser : le premier de ces auteurs vit, sous l'influence du remède, la réaction de Wassermann disparaître dans 16 pour 100, et s'atténuer fortement dans 27 pour 100 des cas traités ; il injectait à ses malades 1 gramme d'arsénophénylglycine à la fois, et deux jours de suite. Neisser vit chez des singes porteurs de chancre syphilitique les Treponèmes disparaître en quelques heures sous l'influence du remède ; chez l'homme, il obtint des succès importants, dans des cas de Syphilis graves et même de Tabes. C'est dans le traitement des Trypanosomiasés de l'Afrique équatoriale que l'arsénophénylglycine donne les plus beaux résultats. Bientôt d'autres expérimentateurs, Klein et Raven, constatèrent des troubles hépatiques et cutanés graves dus à la toxicité du produit. Ehrlich et Bertheim continuèrent leurs recherches et leurs synthèses et mirent au jour toute une série de dérivés, expérimentés au fur et à mesure, à Francfort, par Hata, dans le traitement des spirilloses des poules et de la Syphilis du lapin : ce furent tour à tour l'arsénophénol, ses chlorures et bromures, l'acide dichlorophénylarsinique, l'iodarsénoamidophénol, l'acide arsénophénylnilurique, l'acétamino-arsénophénol, l'acide amidophénylarsinique et ses sels, beaucoup d'autres encore de la même série ; le n° 592, dioxyamido-arsénobenzol agissait d'une façon irréprochable, mais il était encore toxique et d'une manipulation difficile ; parmi ses sels, le dichlo-

rhydrate parut le plus actif et le plus commode pour une toxicité moindre, c'est le 606. Diverses purifications donnèrent naissance à différentes variétés dites Idéal, Hypéridéal, Optimal ; un produit uniforme fut enfin livré au commerce sous le nom de Salvarsan. Nous ne nous étendrons pas davantage sur la genèse du 606 ni sur les théories physiochimiques nouvelles qui conduisirent Ehrlich dans ces recherches ; ces questions, d'ailleurs extrêmement intéressantes par leur nouveauté même et par leur séduisante ingéniosité, nous entraîneraient trop loin de notre sujet, essentiellement clinique.

Tout le monde connaît aujourd'hui le Salvarsan, c'est une poudre jaune serin, impalpable au toucher, de saveur astreingente et acide, dégageant une légère odeur sulfureuse ; au contact de l'air, cette poudre s'agglomère et prend une teinte caramel, par suite de son avidité pour la vapeur d'eau : les ampoules originelles sont desséchées puis remplies d'azote. Le 606 est soluble dans l'eau, surtout dans l'eau chaude, il est soluble également dans le sérum physiologique, insoluble dans l'alcool éthylique. L'alcool amylique au contraire dissout rapidement le 606 et fut beaucoup employé au début pour faciliter la solution dans l'eau, mais les accidents firent abandonner cette pratique. Le 606 a été administré aux malades sous quatre formes principales : en solution acide, en solution neutre, en solution alcaline et en suspension huileuse acide, par les voies sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse, accessoirement en ingestion et en lavement.

Il n'entre pas dans notre sujet de décrire les nombreuses méthodes employées tour à tour, nous nous conten-

terons de citer rapidement les principales.

Méthode de Duhot : injection intramusculaire d'une solution acide dans 18 centimètres cubes de sérum, après solubilisation dans l'alcool amylique ; ce procédé causait des douleurs intolérables, des thromboses musculaires et des embolies, des névrites à distance, des pleurésies ; il fut vite abandonné.

L'injection intraveineuse de cette même solution provoqua, entre les mains de Fraenkel, un accident mortel, et fut condamné par Ehrlich lui-même. La même méthode, après solubilisation dans la glycérine, donna également de mauvais résultats. Les injections intramusculaires d'émulsions grasses et de suspensions huileuses eurent plus de succès, elles sont encore employées par quelques médecins : Kromayer émulsionnait le 606 dans la paraffine, Werther dans l'huile d'amandes douces, Gennerich dans l'huile de ricin camphrée, Queyrat dans l'huile de ricin fraîche, Levy-Bing et Lafay, dans un mélange d'une partie d'huile d'œillette avec neuf parties de conoline anhydre ; cette préparation, appelée « Curaluès », fut employée à Nancy pendant plusieurs mois par MM. Spillmann, Simon et nous-même, elle donne de bons résultats et présente peu d'inconvénients ; mais elle nous parut incomparablement moins active que les procédés actuels.

Dans les premiers jours, le plus grand nombre des expérimentateurs injectaient le 606 en solutions neutres, c'est le cas du procédé de Michaelis : solution dans l'eau distillée et l'alcool amylique, addition de un centimètre cube de soude normale à 40 pour 1000 pour décigramme de poudre traitée. Wechselmann, pour rendre l'injection moins douloureuse, poussait un peu plus loin l'alcanisa-

tion de façon à injecter le monochlorhydrate de dioxy-amidoarsénobenzol. Fraenkel et Grouven neutralisaient avec du carbonate de chaux. Isaac, après solution dans l'alcool et l'eau chaude, ajoutait de la soude au dixième jusqu'à alcanisation légère, indiquée par l'addition de phénolphtaléine, puis ramenait à neutralité avec de l'acide acétique ; il ajoutait encore à ce mélange de la cocaïne et de la morphine. Blaschko dissolvait dans la soude à 15 pour 100 et neutralisait l'excès d'alcali par l'acide chlorydrique.

Weschselmann (3^e procédé) dissolvait dans la soude, neutralisait par l'acide acétique, centrifugeait, filtrait, et reprenait par du sérum ou de l'huile.

Vint ensuite l'injection du 606 à l'état de solution alcaline, ou plutôt de sel alcalin soluble, en réaction hyperalcaline ; cette préparation, préconisée au début par Alt, fut peu à peu adoptée à peu près partout ; elle a permis en effet d'abandonner de plus en plus l'injection intramusculaire toujours très douloureuse, quoi qu'on fit, pour l'injection intraveineuse isotonique, plus simple, plus active, et sans danger lorsqu'elle est suffisamment alcaline.

La technique, ici encore, subit de nouvelles variantes, d'où naquirent une foule de procédés : les uns, comme Alt, Herxheimer, Michaelis, dissolvent directement dans la soude, neutralisent ensuite par un acide, et ajoutent en troisième lieu un excès d'alcali, le tout à l'aide d'un colorant indicateur ; d'autres, comme Hata, Schreiber, dissolvent dans l'alcool et l'eau distillée et alcalinisent ensuite ; cela pour l'injection intramusculaire.

L'injeciton intraveineuse du sel alcalin fut préconisée par Schreiber et Hoppe, qui, après avoir dissous le 606

dans l'eau distillée et l'alcool, ajoutaient un dixième de centimètre cube de soude normale par centigramme de 606, et portaient le volume de l'injection à 200 centimètres cubes par addition de sérum artificiel ; plus tard, ils diminuèrent la dose de l'alcali à 0,7 centimètre cube pour 10 centigrammes de 606. Cette méthode fut suivie, avec quelques variantes, par Alt, Neisser, Hahn ; en France par Salmon, Sicard, Emery, et la plupart des médecins. A l'hôpital Saint-Louis, nous avons vu employer par MM. Ravaut et Regnard le procédé plus simple que voici : dissolution à chaud dans de l'eau distillée ou du sérum, addition de soude jusqu'à limpidité complète de la solution, qu'on verse dans un ballon de 200 centimètres cubes de sérum artificiel.

Nous-mêmes, au service de syphiligraphie de Nancy, préparons les injections intraveineuses de 606 d'après la technique suivante, que nous décrirons comme pour une injection de 30 centigrammes, les quantités de soude et sérum variant proportionnellement pour des doses différentes.

Nous préparons la solution dans l'ampoule d'Emery et Pépin, cylindrique, graduée de 1 à 70 centimètres cubes, fermée en haut par un bouchon rodé et terminée en bas par un robinet ; le tout en verre (soigneusement bouilli avant l'injection, comme d'ailleurs le doivent être régulièrement et chaque fois tous les instruments utilisés, verrerie, caoutchouc, aiguilles.)

Les produits nécessaires sont les suivants : du sérum artificiel à 8 pour 1.000 de chlorure de sodium, préparé récemment avec de l'eau fraîchement distillée, stérilisé aussitôt après sa préparation, renfermé dans des ampou-

les scellées, dont on connaît la capacité exacte ; ces ampoules se terminent à une extrémité par un tube droit, par où on introduit la solution, et à l'autre par un tube recourbé en crochet, qui sert à suspendre l'instrument pendant l'injection et auquel peut s'adapter une soufflerie de thermocautère, pour accélérer l'écoulement du liquide, tout au moins vers la fin de l'injection.

La quantité de sérum nécessaire est calculée dans la proportion de 300 pour 1, soit 3 centimètres cubes de sérum par centigramme de 606, soit par exemple pour 30 centigrammes de 606, 90 centimètres cubes de sérum ; c'est là, d'ailleurs, un point de repère minimum, et nous arrivons habituellement, après addition de la soude, à un volume total de 125 centimètres cubes. La solution de soude est à 8 pour 1.000, stérilisée également ; on peut se servir, bien entendu, d'une solution différente, en variant le volume employé, en proportion inverse de la concentration, mais l'avantage des solutions très faibles est qu'une erreur de mesure serait d'autant moins fâcheuse.

Voici comment on procède : on verse dans l'ampoule d'Emery 20 centimètres cubes de sérum, puis la dose de Salvarsan ; on verse celle-ci lentement pour qu'il ne se forme pas de grumeaux et on agite le mélange jusqu'à dissolution complète. Le produit obtenu est la solution acide du dichlorhydrate de dioxyamidoarsénobenzol ; elle ne peut être employée en injection intraveineuse ; ceux qui l'ont fait on eu des résultats désastreux. Puis on mesure dans une éprouvette graduée 13,5 centimètres cubes de la solution de soude (toujours pour une injection de 30 centigrammes), qu'on verse lentement dans la solution de Salvarsan : les premières gouttes déterminent

la formation d'un précipité jaune serin, dense et adhérent, insoluble dans l'eau, qui est de réaction neutre et représente le monochlorydrate de dioxyamidoarsénobenzol ; continuant l'addition de soude, on voit le précipité se redissoudre rapidement : si on s'arrête à ce stade, on a la solution de dioxyamidoarsénobenzol monosodique ; ce corps, injecté d'abord par beaucoup de médecins, a paru jouir de propriétés coagulantes vis-à-vis du sang, et dut être abandonné. On continue encore l'addition de soude jusqu'à ce qu'on en ait versé 13,5 centimètres cubes : la solution est à ce moment jaune d'or, très limpide, très mobile.

Il reste à la filtrer et la diluer : on prend pour cela un entonnoir en verre, assez étroit pour pénétrer dans le tube droit de l'ampoule de sérum ; nous plaçons sur cet entonnoir un filtre en papier également stérilisé et nous versons la solution ; elle se mélange parfaitement aux 100 centimètres cubes de sérum qui restent dans l'ampoule et nous avons le produit prêt à être injecté. On enlève alors l'entonnoir, on adapte à l'ampoule un tube de caoutchouc de 8 à 10 millimètres de diamètre et de 1 mètre 60 de long, portant deux regards en verre pour surveiller le passage du liquide, et muni à son autre extrémité d'un petit embout en cuivre qui s'adapte à l'aiguille. On brise alors l'autre extrémité de l'ampoule de sérum, et on fait descendre le liquide dans le tube de caoutchouc en prenant bien soin qu'il ne s'y mélange pas de bulles d'air ; on adapte à l'ampoule une soufflerie, l'injection est prête ; on cherche de visu, ou à défaut par la palpation une veine du pli du coude, on y plante l'aiguille le plus obliquement possible ; cette aiguille doit être d'un

diamètre assez fort et avoir un biseau très court, afin qu'elle n'aille pas léser la paroi veineuse en face d'elle, ou même qu'elle ne traverse pas d'un seul coup la veine de part en part ; l'écoulement de sang noir qui se produit aussitôt assure que l'aiguille est bien dans la veine ; on y adapte le tube de caoutchouc et l'injection passe. Pour amener le liquide à une température voisine de celle du corps, on fait passer le tube de caoutchouc dans un récipient d'eau chaude à 50°. Avec une certaine habitude, cette manipulation, injection et pansement compris, demande 8 à 10 minutes. Nous avons fait à la Maison de Secours, par ce procédé, environ 300 injections sans que survienne le moindre ennui.

Nous avons abandonné cette méthode lorsque nous furent envoyés, en mai 1912, des échantillons de « Néosalvarsan ». Ce corps, qui porte dans la série d'Ehrlich le n° 914, simplifie considérablement la technique : c'est un sel alcalin qu'il suffit de dissoudre dans l'eau distillée : donc, plus de sérum, plus de soude, plus de précipitation ; le néosalvarsan, très facilement soluble, est dissous dans de l'eau distillée stérilisée dans la proportion de 1 pour 150, et injecté à froid. Moins actif et moins toxique que le salvarsan, il doit être employé à doses de moitié plus élevées ; 30, 45, 60, 75, 90 centigrammes de néosalvarsan correspondent respectivement à 20, 30, 40, 50, 60 centigrammes de 606. Cette question de dose mise à part, les deux produits, 606 et 914, nous ont paru et sont généralement considérés comme identiques, aux points de vue des résultats thérapeutiques, des réactions, des accidents et autres ; tout au plus le nouveau produit nous a-t-il paru un peu mieux supporté par les malades, sans

doute parce que le volume de l'injection est réduit de moitié. La simplification de la technique a fait généralement préférer le néosalvarsan à son aîné : quoi qu'il en soit, nous désignerons dans ce travail les deux produits, indifféremment sous les noms de Salvarsan, Arsénobenzol, ou 606, comme le font tous les auteurs, les doses de néosalvarsan étaient bien entendu ramenées aux doses correspondantes du salvarsan proprement dit.

Cette question des doses de 606 a fait l'objet de bien des controverses : les préceptes des auteurs et d'Ehrlich lui-même ont maintes fois varié, tant sur la quantité de produit à injecter que sur le nombre des injections et des séries d'injections à effectuer, et sur les intervalles de temps entre chaque injection.

Nous allons citer à cet égard les principales méthodes successivement employées et préconisées par les auteurs.

On crut au début qu'une seule injection suffirait à guérir les accidents, et pendant les premiers mois, on s'en tint là.

D'après les principes de la méthode d'Ehrlich, on savait qu'il faut injecter du premier coup la dose la plus massive possible, cette dose se trouvant bien entendu limitée par la toxicité du produit. Les premiers tubes envoyés par Ehrlich étaient de 30, 40, 45 centigrammes, les envois suivants comptaient des tubes de 50 et 60 centigrammes. Les premiers expérimentateurs, Alt, Scheiber, commençaient d'abord par 30 centigrammes, puis à la suite de quelques récidives rapides, on s'enhardit à des doses plus élevées, 50, 60, 80 et même davantage. Voici, à ce sujet, les résultats de l'enquête ouverte parmi les médecins allemands par la *Medizinische Klinik*, en septembre et octo-

bre 1910.

Scholtz, qui avait commencé par 30 et 40 centigrammes, injecte à ce moment 60 à 70. Schlesinger utilise des doses de 30 et de 60. Schreiber n'a jamais dépassé 70, Saalfeld 60, Herxheimer 60; Schultz va de 30 à 45, Kromayer de 30 à 50; Isaac déclare obtenir les mêmes résultats avec les doses de 30 ou de 60. Quelques autres médecins font des doses plus élevées : Duhot, de Bruxelles, va jusqu'à 80 centigrammes pour l'injection intraveineuse et 1 gramme 10 pour l'injection intramusculaire, Géronne fait 80 et 90, Mendel 1 gramme, Pinkus 1 gramme 10, Fraenkel et Grouven 1 gramme 20 ; ces derniers ont même administré à des malades 1 gramme 80 en deux fois, et même 2 grammes 40 en trois fois ; disons en passant que ces auteurs ne paraissent pas avoir eu plus d'accidents que les autres.

D'ailleurs peu à peu, les cas de récédive devenant de plus en plus nombreux, on en arriva très rapidement aux injections répétées, et il ne se trouve plus personne aujourd'hui pour prétendre, comme il y a deux ans, guérir la Syphilis avec une seule injection de 606.

Groner, Wechselmann, Iversen furent les premiers à préconiser les injections répétées ; Ehrlich lui-même, bien qu'il considérât que le but devait être atteint par la première injection, à forte dose, se rallia, au congrès de Königsberg, à la méthode d'Iversen : première injection intraveineuse de 50 centigrammes, suivie, au bout de 48 heures, d'une injection intramusculaire de 40. Mais bientôt la plupart des médecins, surtout en France, arrivèrent aux injections triples et quadruples, l'insuffisance de l'injection unique devenant de plus en plus évidente. En février 1911, Leredde recommandait à la Société de Derma-

tologie une première injection de 30 et deux autres de 60 ; Milian à la même séance déclarait donner habituellement une première injection intraveineuse de 30 centigrammes, une injection intramusculaire de 60 cinq jours après, et enfin une troisième injection intraveineuse de 60, le vingtième jour : où même, dans certains cas, une injection de 30 et trois injections de 60 dans le même laps de temps, soit au total 1 gramme 80 à 2 grammes 10 en vingt jours. En juillet 1911, à la même société, Bayet et Leredde conseillaient de renoncer aux injections uniques, aux doses faibles et aux injections intramusculaires, et de faire dans la moyenne des cas trois injections intraveineuses de 60 centigrammes. Balzer et Godlewski au contraire, et dans la même séance, préconisaient les injections intramusculaires de 10 centigrammes, fréquemment répétées, et des injections intraveineuses de 30 centigrammes répétées deux, trois ou quatre fois.

Brocq et Fernet, à la même époque, obtenaient de bons résultats avec des doses de 20 et 30 centigrammes, associées au traitement mercuriel. Ehrlich a déclaré maintes fois que les petites doses ne pouvaient obtenir la stérilisation complète ; pourtant en septembre 1911, il recommandait de faire des doses faibles et répétées aux malades présentant des accidents nerveux ; Leredde admettait également cette réserve pour les lésions du système nerveux en activité, à condition d'augmenter progressivement les doses et d'arriver jusqu'à 60 centigrammes.

Emery, en novembre 1911, préconisait la méthode suivante : faire d'abord une série de cinq ou six injections intraveineuses de 30 centigrammes, laisser le malade au repos pendant deux mois, puis une nouvelle série de trois

injections à la même dose, revoir le malade trois mois plus tard et, s'il présente à ce moment une réaction de Wassermann positive, lui faire encore une troisième série d'injections. Le même auteur, dans son livre paru en mars 1911, conseille, pour le traitement des syphilitiques atteints par surcroît de lésions cardiaques, hépatiques, nerveuses ou pulmonaires, l'emploi de très faibles doses 10, 15 et 20 centigrammes, fréquemment répétées, nous connaissons un malade hémiparétique pour lequel il a conseillé deux séries de 10 injections biquotidiennes de 10 centigrammes. Nous sommes déjà bien loin on le voit, de la stérilisation instantanée promise dans les journaux l'année précédente. Voici, à titre documentaire, les méthodes suivies par quelques autres médecins : Queyrat, à l'hôpital Ricord, fait de sept en sept jours 30, 40 et 50 centigrammes par voie intraveineuse, et complète ensuite la cure par une injection intramusculaire. Hudelo, au même hôpital, fait cinq injections de 30 centigrammes ; Nicolas et Moutot, à l'Antiquaille de Lyon, font 40, 50 et 60. Le professeur Audry, de Toulouse, en février 1912, conseille de faire à la période du chancre, deux injections de 60 centigrammes séparées par un intervalle de dix jours, et, dans les cas de Syphilis secondaire, une seule injection en général, et deux si la première n'a pas suffi à faire disparaître les lésions ; il reprend ensuite, cela va sans dire, le traitement mercuriel. Leredde, dans son intéressante brochure, « La stérilisation de la Syphilis », parue en avril 1912, recommande la ligne de conduite suivante : à la période du chancre, tant que la réaction de Wassermann est encore négative, faire en quinze jours trois injections de 60 centigrammes ; dès que la réaction est de-

venue positive, et dans les cas d'accidents secondaires et tertiaires, le même auteur, après avoir maintes fois condamné les doses faibles et répétées, conseille maintenant de faire quatre injections successivement de 20, 30, 40 et 50 centigrammes, de recommencer cette série deux mois après, et de faire encore ultérieurement d'autres séries. A quoi nombre d'auteurs objectent avec raison, que si le 606 doit être employé en séries espacées et répétées comme le mercure, il perd beaucoup de son intérêt et de sa soi-disant supériorité vis-à-vis de ce dernier. En juillet 1912, le même auteur déclare encore qu'il traite tous ses malades à la dose normale de 1 centigramme de 606 par kilogramme d'individu, sinon d'emblée, du moins après de premières injections, progressivement croissantes. Guénot, dans sa thèse récente, conseille d'administrer un total de 1 gramme 50, réparti en trois ou quatre injections. Küfing, avec trois injections de 50 à 60 centigrammes, séparées les unes des autres par des intervalles de quatorze à vingt et un jours, obtient de bons résultats et n'a jamais eu d'accidents à déplorer. Kopijtowski, au contraire, se rapprochant de la nouvelle méthode d'Emery, injecte un total de 60 centigrammes répartis en dix doses de 10 centigrammes, avec des intervalles de deux jours. Wolff et Mulzer, de Strasbourg, ont publié tout récemment une série de traitements aux doses suivantes : quatre injections successives de 0,90 centigrammes, 1 gramme, 1 gramme 20, 1 gramme 50 de néosalvarsan, équivalant à 60, 67, 80 centigrammes et 1 gramme de salvarsan ; ils ont observé des phénomènes d'intolérance et même des accidents sérieux. Nous-mêmes, dans les premiers temps, faisons seulement des injections de 30 centigrammes ; en-

suite encouragé par l'absence de tout incident ou accident, nous sommes allé jusqu'à 50 et 60 centigrammes. Actuellement, avec le néosalvarsan, nous injectons habituellement 45, 75, 90 centigrammes, à trois jours d'intervalle (c'est-à-dire 30, 50, 60 de salvarsan 606) ; dans les cas de Syphilis grave ou de lésions tenaces, nous faisons une quatrième injection, à la même dose que la troisième ; enfin, chez les malades qui sont en période aiguë ou de propagation, c'est-à-dire au moment de la roséole, ainsi que chez les malades peu robustes, la première injection est de 20 centigrammes seulement. Nous avons fait à la Maison de Secours, suivant cette méthode, environ 700 injections sans avoir jamais la moindre alerte.

Ce rapide exposé de la question des doses montre d'abord que les divers auteurs ne se sont pas encore mis d'accord à leur sujet, et en second lieu, que la plupart d'entre eux ont, après beaucoup de tâtonnements, modifié plusieurs fois leur posologie. Ces alternatives et ces variations doivent être rattachées à l'influence de quatre groupes principaux de considérations ; ce sont l'activité du médicament, sa toxicité, l'arsénorésistance et la réaction de Herxheimer. Nous allons consacrer quelques pages à ces questions pour ne plus y revenir.

L'insuffisance des injections uniques et des doses faibles pour un traitement énergique fut, dans les premiers mois de l'expérimentation, à peu près unanimement constatée, et rares sont les auteurs qui aujourd'hui se contentent de une ou deux applications de 606 ; ce sont d'ailleurs ceux qui considèrent le 606 comme insuffisant a priori pour traiter à lui seul la Syphilis, mais comme un moyen plus rapide de guérir les accidents, en continuant le

traitement mercuriel classique ; nous verrons plus loin que cette opinion est probablement la plus proche de la vérité, dans la majorité des cas tout au moins. La majorité des expérimentateurs, au contraire, ont tenu compte du principe même de la méthode d'Ehrlich, attaquer la maladie le plus vite et le plus fortement possible, employer la dose maxima pour tuer du premier coup le plus grand nombre possible de Treponèmes. Malheureusement cette dose est limitée par la toxicité du 606. D'après les premières expériences d'Ehrlich, les singes, les souris, les lapins supportent parfaitement la dose colossale de 1 gramme 60 par kilogramme. D'autre part, Alt, qui essaya un des premiers l'arsénobenzol, s'est injecté, à lui-même et à ses élèves, du 606, sans en éprouver le moindre inconvénient. Au point de vue de la toxicité absolue, le 606 est beaucoup moins toxique que le mercure ; à partir d'une certaine dose apparaissent des phénomènes d'intoxication : le premier de ces symptômes est une élévation de température, absolument constante, mais très inégale, suivant les malades ; cette fièvre du 606 peut prendre des proportions inquiétantes ; maintes fois nous avons vu le thermomètre dépasser 40 et même 41 degrés quelques heures après l'injection ; le pouls pendant ce temps subit une accélération très légère ou nulle ; la fièvre dure habituellement 24 heures, il est exceptionnel qu'elle se maintienne plus longtemps ou qu'elle apparaisse tardivement. Contrastant avec ces températures élevées, l'état général le plus souvent n'inspire aucune inquiétude sérieuse ; la prostration et la dyspnée sont très rares ; souvent, au contraire, des troubles subjectifs légers accompagnent cette « fièvre du 606 » :

maux de têtes, vertiges, nausées ; parfois la réaction gastro-intestinale se traduit par des vomissements et une diarrhée abondante, qui surviennent eux aussi 4 à 6 heures après l'injection et disparaissent sans traitement. Certains auteurs ont vu des accidents plus sérieux : hématurie, hémoglobinurie, albuminurie, néphrite aiguë, œdème pulmonaire et pleurésie ; ces faits sont devenus d'ailleurs de plus en plus rares. Voilà à quoi se bornent généralement les symptômes immédiats d'intoxication. Il est un autre groupe d'accidents qui apparaissent plus tard, dans un délai de 3 jours à 3 mois ; ce sont les accidents nerveux ; considérés par certains auteurs comme des névrites toxiques arsenicales, par d'autres comme des récidives syphilitiques ; c'est le groupe des Neuro-récidives. Nous nous réservons d'étudier de plus près, avec faits à l'appui, cette question dans le chapitre III, à propos des récidives

Enfin de nombreux cas de mort ont été signalés à la suite des injections de 606. En février 1912, Yvan Dreyfus, dans sa thèse inaugurale (*Etude critique des cas de mort attribués au 606. — Travail de la clinique du professeur Oltramare. Genève*), en réunit 158 cas. Analysant en détail chacun de ces cas, il en élimine d'abord un certain nombre, qui, de toute évidence, n'ont aucun rapport avec l'injection, ce sont des morts accidentelles ; un autre groupe de cas concerne des malades injectés *in extremis*, et qui sont morts malgré le 606 ; d'autres sont morts d'affections intercurrentes, sans rapport avec l'injection, pneumonies, tuberculoses péritonéales, ou pulmonaires, etc. Les autres semblent dus réellement à l'intoxication arsenicale ; parmi eux, l'auteur en trouve 60 chez des malades atteints de syphilis cérébro-spinale grave ou de

parasyphilis, qu'il considère comme une contrindication formelle ; d'autres concernent des malades fortement albuminuriques ou cachectiques, chez qui le 606 était également contrindiqué ; l'auteur en élimine encore d'autres, quelques-uns même assez légèrement, comme dûs à des fautes de technique ou autres causes accessoires.

Finalement, sur 158 cas, il en retient seulement 4 comme vraiment imputables au 606. Ces conclusions nous paraissent beaucoup trop optimistes et le travail de Dreyfus laisse d'ailleurs l'impression d'être très favorable au 606. Il est hors de doute actuellement que le 606 a causé un certain nombre d'accidents mortels, beaucoup moins qu'on en a cités, bien certainement, et constituant une proportion minime par rapport au nombre incalculable d'injections qui ont été faites ; les défenseurs du 606 disent à ce propos avec quelque apparence de raison que le 606 est proportionnellement beaucoup moins dangereux que le chloroforme, que tout le monde utilise journellement malgré ses accidents. Dans les cas de mort qui paraissent dus réellement au 606, l'autopsie a révélé le plus souvent une congestion violente de tous les viscères, en particulier du rein et de l'encéphale, et la présence dans le foie, le cœur, le rein, de grandes quantités d'arsenic. On a trouvé parfois aussi des lésions viscérales graves, encéphalite hémorragique, embolie pulmonaire, dégénérescence parenchymateuse aiguë du cœur, hémorragies méningées, œdème aigu du cerveau. La mort, dans ces cas, est survenue dans des délais de 3 heures à 10 jours après l'injection.

Il est hors de doute également que le 606 peut provoquer la mort indirectement en réveillant ou en stimulant

des affections graves qui existaient antérieurement, ou en provoquant des neurorécidives mortelles, comme nous l'exposerons au chapitre suivant.

Voici, à titre d'exemple, l'observation résumée d'un malade de Almkvist, mort le sixième jour après une injection de 606 :

OBSERVATION I (RÉSUMÉE)

(Almkvist. Rapportée in Thèse Dreyfus, Genève 1912)

Homme de 32 ans, syphilitique depuis 1905 et traité pendant les trois premières années par huit séries de huit injections d'huile grise. Depuis 1908 n'a plus eu d'accident spécifique. Le 29 mars 1910 apparaissant de nouveaux accidents qui cèdent au traitement mercuriel. Le 16 février 1911, on revoit le malade ; comme il présente une réaction de Wassermann positive, on lui fait une injection intraveineuse de 60 centigrammes de 606. Pendant la nuit suivante surviennent de forts vomissements. Le 18, le patient accuse des maux de tête et de légers frissons. Trois jours après l'injection, le 19 février, surviennent de nouveau de forts vomissements et de l'intolérance gastrique absolue. Le soir, on trouve le malade inanimé dans sa chambre, la face cyanosée. Une injection de camphre le ranime, mais il demeure obnubilé. On constate à l'auscultation un léger souffle systolique de la base et un dédoublement du deuxième bruit, le pouls est régulier. Le lendemain, le pouls devient irrégulier, et le malade, très agité, cherche à quitter son lit. Les urines contiennent de l'albumine, la respiration est difficile. On constate également une parésie du bras gauche, de la raideur des autres membres, puis le malade entre dans le coma. Le cinquième jour, persistance du coma et de la parésie ; on constate une déviation conjuguée de la tête et des yeux, et l'abolition du réflexe cornéen à gauche ; surviennent ensuite des convulsions toniques et cloniques des jambes et des bras. Le lendemain, le malade meurt. A l'autopsie, on trouve une encéphalite hémorragique aiguë, un foie grassex et une néphrite interstitielle ancienne.

Le professeur Oltamare commentant ce cas et des cas analogues admet une relation causale entre la mort par encéphalite et le 606, qui donnerait un « véritable coup de fouet » au cerveau ; mais il se hâte d'ajouter qu'il a vu le même fait se produire avec le mercure et l'iode de potassium.

Les cas analogues à celui-ci sont heureusement demeurés fort rares, et beaucoup de médecins ont fait un nombre très élevé d'injections de 606 sans avoir à déplorer de suites fâcheuses : Balzer, en novembre 1911, cite 491 injections intraveineuses sans accident ; Ehrlich, dans une lettre à Emery, déclare que Wechsellmann, Neisser, Schreiber, Neisser, Weintraud, Herxheimer, ont traité jusqu'en décembre 1911, 12.000 malades sans un seul accident ; plus récemment, Milian parlait de 5.000 injections, Grünfeld de 600, toutes sans accident. Nous mêmes, avec M. le professeur agrégé Spillmann en avons fait 700 sans constater même un accident sérieux.

Une autre catégorie d'incidents et d'accidents consécutifs à l'injection de 606 a été rattachée à la Réaction de Herxheimer ou de Jarisch-Jadassohn-Herxheimer. On désigne sous cette dénomination, des phénomènes passagers d'exacerbation des lésions existantes, survenant quelques heures après l'injection, et disparaissant le plus souvent sans laisser de suites graves ; cela consiste surtout en congestion des exanthèmes, exagération parfois violente de la roséole, qui devient dans certains cas fortement papuleuse et même urticarienne, apparition d'un léger œdème périchancereux et suintement du chancre, albuminurie et ictère transitoires, réveil temporaire de phlébite syphilitique précoce, douleurs oculaires, douleurs ganglionnaires.

Cette réaction s'observe à des degrés très différents et avec des doses très différentes. Il ne faut pas oublier d'ailleurs qu'elle n'est pas du tout spéciale au 606, elle a été constatée depuis longtemps par nombre d'auteurs au cours du traitement mercuriel.

Jarisch avait expliqué ces phénomènes par la production, sous l'influence du mercure, d'un corps analogue à la tuberculine. Herxheimer pensait au début que les cellules malades offraient une hypersensibilité par rapport au mercure ; mais lorsqu'on vit le 606 présenter les mêmes réactions, il fallut chercher une autre pathogénie. L'hypothèse la plus généralement adoptée suppose que le médicament antisyphilitique, en faisant mourir les spirochètes, met en liberté les endotoxines qu'ils contiennent, lesquelles sont douées de propriétés irritantes et vasodilatatrices vis-à-vis des lésions cutanées déjà existantes ; Glaser a même soutenu que cette libération de toxines produisait de la fièvre, et, partant de là, il concluait à la possibilité du diagnostic pratique et rapide de la Syphilis par l'élévation de température après une injection mercurielle. Tout le monde n'a pas admis cette pathogénie : Neisser prétendait que la réaction correspond à une sorte de stimulation des parasites par le traitement, qui, loin de succomber fourniraient au contraire des toxines plus abondantes ; c'est tout le contraire de l'explication précédente ; le plus curieux est qu'Ehrlich lui-même s'est rallié à l'explication de Neisser : d'après eux par conséquent, une réaction d'Herxheimer très vive serait le fait d'une injection à dose insuffisante ; enfin certains auteurs ont prétendu que ces réactions consécutives à l'injection de 606 sont tout simplement des symp-

tômes d'intoxication arsénicale, dont la vive rougeur est en effet un signe classique. Quoi qu'il en soit de ces hypothèses tout à fait gratuites, l'intérêt pratique de la question réside dans les faits suivants : en général, la réaction se borne à l'exagération de la roséole ou à son apparition prématurée ; mais parfois cette réaction revêt des formes plus sérieuses, se manifestant sur les méninges et le système nerveux, provoquant parfois des signes de méningite aiguë, de la congestion, de l'hémorrhagie, et même du ramollissement cérébral ; plusieurs accidents mortels ont été rattachés à ce processus, Leredde et Kuenemann en ont cité cinq cas dont trois au moins ne paraissent pas susceptibles d'une autre explication ; de quelque façon qu'on explique ces faits, qu'on les rattache à la réaction de Herxheimer, qu'on y voie des phénomènes d'anaphillaxie ou de neurotropisme, il en ressort, comme la majorité des médecins français l'ont admis, que pour éviter les manifestations graves de la réaction d'Herxheimer, on doit toujours dans les cas de Syphilis floride en activité, de roséole, de syphilides secondaires généralisées, de céphalalgie secondaire, commencer l'administration du 606 par une dose très faible ; c'est ce que nous avons toujours fait à la Maison de Secours, et quoi qu'on en ait dit, une injection de 10 ou 20 centigrammes est suivie de réactions moins violentes qu'une injection de 60 centigrammes du premier coup.

Un dernier ordre de faits enfin a préoccupé les médecins dans le choix des doses de 606 : ce sont les phénomènes connus sous le nom d'« *Arsénorésistance* ». Cette question fut mise en lumière principalement par MM. Ravaut et Weissebach : ces auteurs ont présenté à la So-

ciété médicale des hôpitaux, en décembre 1910, une série d'observations de syphilitiques traités successivement par l'hectine, puis par l'hectine et le 606, enfin par des injections répétées de 606. D'après l'évolution des lésions cutanées, d'après les modifications histologiques et albumineuses du liquide céphalo-rachidien, d'après l'évolution de la réaction de Wassermann, sous l'influence de ces traitements, ces auteurs posaient les conclusions suivantes : 1° les malades traités d'abord par l'hectine et ensuite par le 606 réagissent beaucoup moins bien à ce dernier traitement que s'ils étaient vierges de tout traitement arsénical antérieur. 2° Lorsqu'on fait plusieurs injections successives de 606, les injections ultérieures sont beaucoup moins actives que les premières. 3° Les traitements mercuriels au contraire, pratiqués antérieurement, n'entraînent rien à l'efficacité du 606. Ces faits s'expliquent par l'apparition d'une arsénorésistance, c'est-à-dire d'une accoutumance progressive de l'organisme et aussi du parasite à l'arsenic. Ehrlich déjà, dans son livre fondamental, recommandait d'utiliser d'emblée de fortes doses pour ne pas s'exposer à voir le parasite devenir arsénorésistant, ce qui rendrait infructueuses les tentatives ultérieures de traitement. Plusieurs auteurs ont fait l'étude expérimentale de l'arséno-résistance : Mlle Margulies vit les trypanosomes du rat s'accoutumer rapidement à l'arsénobenzol ; lorsqu'on augmente la dose avec lenteur et prudence, ces parasites ne disparaissent plus, même si on arrive à la dose maxima tolérée par l'animal ; les parasites sont devenus arséno-résistants et conservent cette propriété vis-à-vis de l'arsacétine et de l'arsénophénylglycine. Chez les spirilles des poules, cette immunisation

est atteinte beaucoup plus difficilement, les parasites arrivant à résister au double de la dose qui les détruirait du premier coup ; mais ils n'ont plus leur virulence initiale. Les spirilles de la fièvre récurrente, au contraire, n'ont montré aucune arséno-résistance, une légère élévation de dose les fait disparaître. Il en fut de même pour les spirochètes de la Syphilis du lapin. Oppenheim d'autre part, a observé in vitro la mercurio-résistance des spirochètes provenant de Syphilis grave. Rothermundt, plus récemment, n'a pas trouvé d'arséno-résistance dans la spirillose des poules.

Cette arséno-résistance, bien qu'elle fût incertaine, a été prise en considération par nombre d'auteurs dans le choix des doses de 606 à injecter : pour l'éviter, on commença fréquemment par de fortes doses ; mais peu à peu, les contre-indications de ces fortes doses initiales se multiplièrent, les accidents également, la crainte des accidents toxiques et des réactions de Herxheimer violentes fit passer au second plan le souci de l'arséno-résistance. Le professeur Kromayer a étudié les phénomènes d'accoutumance et rejette l'arséno-résistance ; il a fait à chaque malade une série de six à huit injections d'arsénobenzol de 20 centigrammes, à deux ou trois jours d'intervalle : sa statistique porte sur 500 cas, et il affirme qu'il n'a pas observé un seul cas dans lequel l'arsénobenzol eût bien agi au début et diminué d'efficacité par la suite. « Très souvent, dit-il, j'ai pu noter le contraire : un effet curateur médiocre au début, qui allait en croissant au fur et à mesure que je répétais les injections. »

D'ailleurs beaucoup d'auteurs n'y ont jamais cru ; le professeur Gaucher, lui non plus, n'admet pas l'arséno-

résistance et cite à l'appui de son opinion deux arguments cliniques : d'une part, des succès du 606 en tous points comparables aussi bien chez des malades vierges de tout traitement que chez d'autres déjà traités par l'arsenic, d'autre part des succès importants chez des malades qui avaient déjà reçu 2 à 3 grammes d'hectine ; il conclut à la non-existence du processus et pense que tout au contraire, les effets curateurs des injections arsénicales et des doses successives d'arsénobenzol s'additionnent. Nous-même, guidés surtout par l'appréhension des accidents toxiques et par la constatation fréquente de réactions congestives très importantes, n'avons jamais tenu compte de ces faits pour la première injection, que nous avons toujours faite à faible dose, le plus souvent 30 centigrammes, et dans les cas de Syphilis floride, ou de mauvais état général du sujet, 10, 15 et 20 centigrammes ; mais pour les injections suivantes, nous avons pris l'habitude d'élever progressivement les doses de 606 dans des proportions suffisantes pour parer à cette arséno-résistance ; nous faisons maintenant trois injections de 30, 50 et 60 centigrammes, séparées par des intervalles de trois jours, et le plus souvent nous voyons la deuxième et la troisième injections compléter les résultats ébauchés par la première ; souvent même, une quatrième injection vient à bout d'accidents qui avaient résisté aux trois premières.

CHAPITRE II

Résultats thérapeutiques du 606

(Revue clinique et sérologique)

Pour faire une étude complète des résultats thérapeutiques de l'arsénobenzol, les analyser et les critiquer, il faudrait dès maintenant plusieurs volumes. Nous nous bornerons dans ce chapitre à une revue générale des effets de ce médicament sur les divers accidents de la Syphilis et sur la séroréaction. Nous citerons en passant quelques faits, quelques observations intéressantes. La critique de ces faits, les conclusions qui s'en dégagent, l'analyse des récidives, l'étude de la valeur du médicament trouveront place dans les chapitres suivants.

Devant les premiers succès, il y eut une impression générale de surprise et d'admiration : Neisser, un des premiers, résumait en ces termes l'action du 606 : « Dans presque tous les cas où existaient des symptômes visibles, ils ont rétrocedé d'une façon surprenante, et disparu. Les accidents initiaux deviennent mous, perdent leur indu-

ration ; on ne peut souvent plus y retrouver de spirochètes 24 heures après l'injection, il en est de même dans les condylômes ; les syphilides maculeuses, habituellement si résistantes, pâlisent et se réduisent à de simples taches pigmentaires ; les plaques muqueuses disparaissent ; de gros ganglions indurés deviennent mous et petits ; les gommès se résorbent et perdent leurs phénomènes douloureux ; les ulcérations de la Syphilis tertiaire ou maligne se nettoient en peu de jours et s'épidermisent d'une façon rapide ; les paralysies et les douleurs de la Syphilis cérébrale disparaissent d'une manière stupéfiante en l'espace de quelques jours, et, si exagéré que cela puisse paraître, de quelques heures. »

Ces conclusions datent de septembre 1910 ; la plupart ont été confirmées par tous les auteurs ; pour d'autres on est devenu moins optimiste.

Nous allons passer en revue les succès du 606 vis-à-vis des divers accidents syphilitiques. Nous ne nous occuperons pas des résultats obtenus dans le traitement d'autres maladies : on a essayé le médicament d'Ehrlich dans une foule d'infections générales, de pyrexies, de dermatoses ; on a obtenu d'excellents effets dans la lèpre, le paludisme, la maladie du sommeil, l'angine de Vincent, etc ; nous limiterons, bien entendu, notre étude à la Syphilis.

L'action du 606 sur le chancre syphilitique est évidente ; elle a été constatée par tous les médecins, elle n'est pas constante, mais presque toujours elle apparaît rapidement et se montre nettement supérieure à toute autre méthode de traitement. On a souvent observé dans les premières heures après l'injection, ou le lendemain,

une exacerbation passagère du syphilôme, avec congestion et suintement ; nous en avons parlé au chapitre précédent à propos de la réaction de Herxheimer. Le chancre commence ensuite à se dessécher, puis, c'est l'induration qui disparaît, pas toujours complètement il est vrai ; ensuite, généralement vers le cinquième ou sixième jour, la lisière commence à s'épidermiser ; Schindler et Schulz ont vu des chancres cicatrisés complètement en deux, cinq, six et huit jours, le délai le plus habituel est de huit à quinze jours ; il est très variable, dépendant naturellement de l'âge de la lésion. Cette évolution est habituelle, mais non pas constante, nous citerons plus loin des insuccès et des exceptions, et verrons ce qu'il faut en penser ; cette remarque s'appliquant d'ailleurs aussi bien aux pages qui vont suivre. Dans plusieurs cas de traitement précoce, lorsque le diagnostic avait été fait grâce au microscope dans les deux ou trois premiers jours après l'apparition du chancre, le traitement immédiat nous a paru influencer l'évolution de celui-ci ; il est resté en général petit, sans caractères inflammatoires, sec, moins infiltré que d'habitude, et a duré rarement plus d'une dizaine de jours. Divers auteurs ont recherché le destin des tréponèmes du chancre après l'injection de 606. Queyrat, neuf heures après une première injection de 30 centigrammes, n'en a plus retrouvé ; le même auteur rapporte le cas d'un chancre du méat, qui depuis trois jours rendait la miction presque impossible et très douloureuse ; et cinq heures après l'injection, le malade a uriné très facilement.

Michaëlis a vu, à la suite de l'injection, les parasites épaissis, gonflés, moins vigoureux et moins mobiles qu'à

l'état normal. Bertarelli les a vus disparaître, dans toute une série de cas, dans un délai de 24 à 48 heures après l'injection. Nous-mêmes, sans avoir fait systématiquement cette recherche, avons eu plusieurs fois l'occasion de rechercher le tréponème chez des malades qui avaient déjà reçu une injection de 606 et nous ne l'avons jamais retrouvé dans ces cas.

L'adénopathie caractéristique qui accompagne habituellement le chancre induré paraît moins influencée par l'arsénobenzol ; le plus souvent, elle persiste bien au-delà de la cicatrisation du chancre, parfois pendant des mois, tout comme avec le traitement mercuriel. En somme, l'action du médicament sur l'accident primaire est caractérisée surtout par la destruction presque immédiate des parasites et par la rapidité de l'épidermisation.

Cette dernière propriété se retrouve dans le traitement des accidents secondaires cutanés et muqueux ; c'est là que le 606 donne les plus beaux succès. La roséole, après avoir subi dans la moitié des cas, une exagération passagère, disparaît en général très vite au bout de un, deux, trois ou quatre jours et moins progressivement qu'avec le mercure ; il est rare qu'on en retrouve encore quelques macules au bout de six à huit jours ; on a cité des cas où elle a disparu en trois heures ; il est très rare qu'elle ait résisté au traitement.

Les autres syphilides maculeuses cèdent aussi rapidement à l'injection de 606 ; dans deux cas, nous avons constaté la disparition en quelques jours de syphilides éphéliques de la nuque, qui, pourtant, sont d'habitude si tenaces.

Les plaques muqueuses banales, qu'on rencontre à tous

les âges de la Syphilis, qui très souvent ne sont pas influencées le moins du monde par le traitement mercuriel et parfois même apparaissent en cours même de ce traitement, disparaissent rapidement après l'injection de 606, d'une façon pour ainsi dire constante et dans un délai habituel de deux à cinq jours, souvent au bout de vingt-quatre heures. Nous avons observé un malade syphilitique depuis un an, qui, malgré quarante-huit injections de biiodure d'hydrargyre et douze injections d'huile grise revenait à chaque instant, même entre deux piqûres, nous demander de cautériser ses plaques muqueuses sur les lèvres, les gencives et les joues ; après deux injections de Salvarsan, il est resté dix mois sans avoir d'accidents. Les syphilides papuleuses de la période secondaire cèdent dans la moyenne des cas plus vite au Salvarsan qu'au mercure ; Spiethoff et Iversen disent qu'en moyenne une seule injection les fait disparaître en dix à quinze jours. Nous n'avons jamais attendu ce délai pour faire une deuxième et troisième injections ; habituellement, lorsque nous faisons la troisième, souvent en général sept à dix jours après la première, nous trouvons ces éruptions papuleuses complètement affaissées, mais laissant encore une cicatrice brune assez persistante. D'ailleurs, ce n'est pas dans les cas moyens qu'on apprécie le mieux les succès du traitement, c'est surtout dans les cas d'éruptions papuleuses très étendues qui défigurent les malades, et sur les grosses syphilides papulo-tuberculeuses en placards ; également, dans des formes plus rares et qui généralement cèdent lentement au mercure, telles que les syphilides acnéiformes, psoriasiformes, lichenoides, en somme dans les cas de syphilis anormale et de syphilis maligne pré-

coce ; nous avons assisté dans ces conditions à quelques résultats vraiment remarquables et incontestablement supérieurs à ce qu'eût donné le traitement mercuriel. Nous donnons ci-dessous trois observations relatives à des cas de ce genre.

OBSERVATION II (PERSONNELLE)

Syphilides papulo-tuberculeuses rebelles au traitement mercuriel prolongé, guéries en 10 jours par le Salvarsan

Maria J..., 38 ans, se présente à la consultation le 25 février 1912 portant sur le front une série de placards rouges, papulo-tuberculeux, étendus, presque confluent. L'interrogatoire et l'examen ne permettent pas de découvrir la date ni la trace de l'accident initial. Son père est mort dans un asile d'aliénés, sa mère est en bonne santé ; son mari s'est pendu ; elle a eu deux enfants, tous deux morts il y a dix ans d'affections pulmonaires, l'un à l'âge de 8 mois, l'autre de 6 ans ; elle n'a pas fait de fausse couche. Il y a quatre ans, cette femme s'est aperçue qu'elle portait des taches sur le front, en même temps qu'elle éprouvait de violents maux de tête. Elle consulte à ce moment un médecin qui lui ordonne du sirop de Gibert. Elle en a pris irrégulièrement pendant deux ans, ses maux de tête ont diminué, mais les accidents cutanés n'ont pas changé ; entre temps sont apparus plusieurs fois des boutons sur les grandes et les petites lèvres, dont on ne trouve actuellement aucune trace ; elle est parvenue à dissimuler tant bien que mal à l'aide de ses cheveux sa lésion du front qui en somme depuis quatre ans ne s'est jamais modifiée. Elle porte en outre une série de petits ganglions mobiles et indolores dans la région carotidienne. On ne trouve pas d'autres accidents.

On fait d'abord une série d'injections intramusculaires de 2 centigrammes de biodure de mercure ; le 24 avril, après 24 piqûres on interrompt ce traitement ; les papules se sont presque complètement affaîssées, elles ont pâli et sont presque invisibles.

Le 15 avril, la malade revient nous voir, les mêmes papules frontales ont de nouveau reparu, et cette fois, elles sont plus rouges qu'auparavant. Nous la laissons encore au repos pendant 20 jours, puis nous commençons une série d'injections d'huile grise. Après la troisième, la malade, qui les trouve plus douloureuses, demande d'autres injections ; nous faisons à nouveau du biodure ; après quatre piqûres, devant l'insuccès persistant du traitement mercuriel, nous décidons de faire du 606.

Le 3 juin, injection intraveineuse de 45 centigrammes, de néosalvarsan. La malade rentre chez elle aussitôt et déclare par la suite n'avoir éprouvé aucun malaise après l'injection.

Le 10 juin, les papules du front sont sensiblement moins saillantes et moins rouges. Nous faisons une deuxième injection de néosalvarsan de 75 centigrammes. La malade rentre chez elle, et, malgré nos recommandations pressantes, fait à 4 heures un repas copieux ; il ne survient pourtant aucune réaction.

Le 13 juin, il ne reste plus sur le front que quelques taches à peine visibles. Pour compléter le traitement, nous faisons une troisième injection de 90 centigrammes qui est aussi bien tolérée que les précédentes.

Nous revoyons cette femme le 22 juin, il ne reste aucune trace de ses accidents.

Nous l'avons de nouveau revue le 8 novembre, elle ne présente aucun accident nouveau.

OBSERVATION III (RÉSUMÉE)

Syphilides lichenoïdes et psoriasiformes généralisées guéries rapidement par le Salvarsan.

(PERSONNELLE)

Joseph K..., mécanicien, 33 ans, se présente à la consultation le 14 juin 1912 : il a contracté la Syphilis il y a trois mois par un chancre du gland, à peine cicatrisé aujourd'hui et accompagné d'adénopathie inguinale volumineuse encore persistante.

Il porte actuellement depuis quinze jours, sur le thorax, le cou, le ventre, les cuisses et les bras, une éruption serrée,

abondante, de petits éléments papuleux, très rouges, assez élevés ; sur la poitrine et dans l'aisselle, ces papules sont particulièrement brillantes, vernissées, quelques-unes finement striées, en somme lichenoides ; sur les bras elles sont au contraire squameuses, psoriasiformes ; quelques papules du même type se rencontrent également sur la nuque et sur le cuir chevelu. Dans la paume des mains on voit des placards desquamants à contours polycycliques, présentant l'aspect du pseudopsoriasis palmaire syphilitique au début. Toutes ces lésions sont apparues brusquement il y a quinze jours et ne se sont pas modifiées depuis. Pas de lésions muqueuses, pas de phénomènes douloureux.

Le 15 juin, injection intraveineuse de néosalvarsan, 45 centigrammes : température cinq heures après l'injection, 38,1 ; pas d'autres phénomènes réactionnels.

Le lendemain matin, 16 juin, un grand nombre de papules ont perdu leur brillant et se sont affaissées, quelques-unes sont nettement en voie de guérison.

Les trois jours suivants, l'amélioration continue progressivement et ensuite plus lentement. Le 22 juin, injection de néosalvarsan de 75 centigrammes ; le 26 il ne reste plus que des taches brunes cicatricielles à la place des papules et les lésions de la paume des mains ont presque entièrement disparu.

¹A ce moment le malade quitte l'hôpital, nous ne l'avons pas revu depuis.

OBSERVATION IV

**Syphilides papuleuses et papulo-squameuses
volumineuses, guéries en quinze jours,
par trois injections de Néosalvarsan,
dont deux par voie rectale.**

(PERSONNELLE)

Joséphine G..., 19 ans, entre à la Maison de Secours, le 11 janvier 1912, pour blennorrhagie. On constate au bout de quelques jours sur le col utérin une ulcération rouge et saignante, qui, mise sur le compte de l'infection blennorrhagique, est traitée par des antiseptiques et des topiques et se cicatrise au bout d'un mois et demi.

La femme niant toute Syphilis antérieure, on s'est demandé rétrospectivement si ce n'était pas là le syphilôme initial.

Le 20 mai, nous trouvons sur la face interne des grandes lèvres, quelques petites papules sans caractères bien définis ; on met la femme en observation et, au bout de quelques jours, on voit apparaître successivement de grandes papules rouges, très saillantes, avec la collerette caractéristique de Bielt, sur la face interne des cuisses ; puis, à la marge de l'anus, des plaques hypertrophiques suintantes ; sur la nuque, on voit se dessiner quelques éphélides et, sur le cou, en avant, apparaissent 3 éléments papulo-squameux typiques ; le diagnostic s'impose.

Nous pratiquons, le 6 juin, une injection intraveineuse de Néosalvarsan de 30 centigrammes ; elle est suivie de maux de tête légers et passagers ; température, le soir, 38°.

Le 11 juin, les condylômes de l'anus sont affaiblis et desséchés, les autres lésions sont en voie de régression ; nous tentons une nouvelle injection, mais la ponction veineuse est impossible.

Le 12 juin, administration par voie rectale de 45 centigrammes de Néosalvarsan, qui est parfaitement conservé et toléré.

Le 17, nouvelle injection de 75 centigrammes, également par le rectum : aucun phénomène réactionnel.

La malade, examinée à fond le 22 juin, ne présente plus aucun accident, toutes les lésions ont disparu, seules les trois papulosquames du cou ont laissé une cicatrice ; les éphélides de la nuque elles-mêmes ne sont plus visibles.

Le 23 octobre, cette femme vient nous voir, comme nous le lui avions conseillé ; elle ne présente aucun accident nouveau ; entre temps, elle a subi régulièrement au dispensaire municipal une visite hebdomadaire et n'a rien présenté de suspect. Pour continuer le traitement de fond, nous lui faisons une série d'injections d'huile grise ; elle vient nous voir dans ce but toutes les semaines et nous n'avons vu apparaître aucun accident nouveau jusqu'à présent.

Dans le traitement de maints autres cas analogues, le 606 nous a donné de brillants résultats ; deux malades,

en particulier, ont subi des améliorations vraiment surprenantes par leur rapidité ; nous ne pouvons donner leurs observations complètes parce que ces malades ont quitté le service de leur propre chef, à notre insu, avant la fin du traitement, et ne sont pas revenus depuis.

Voici l'histoire résumée de quelques-uns de ces cas :

Emile P..., âgé de 38 ans, porte deux chancres du sillon balanopréputial, plus une éruption papuleuse et abondante sur le tronc, les cuisses et le scrotum ; enfin une laryngo-trachéite très prononcée et des adénopathies multiples ; les chancres datent de deux mois, les autres accidents de 15 jours ; en somme, Syphilis grave dans son ensemble. Une première injection de 30 centigrammes de Salvarsan est suivie d'une réaction de Herxheimer violente : exanthème roséoliforme, sueurs profuses, hyperchromie de tous les accidents cutanés, température 39 et 40 ; le lendemain, tous ces phénomènes réactionnels ont disparu sans laisser de trace. Une nouvelle injection de 30 centigrammes, pratiquée 5 jours plus tard, ne provoque aucune réaction, mais est suivie d'une amélioration considérable, les accidents cutanés ne sont plus que des taches, les deux chancres sont presque cicatrisés, la laryngite a disparu, l'état général surtout a été radicalement transformé, à tel point que le malade, s'estimant guéri, s'échappe à notre insu.

Un autre, âgé de 32 ans, présente une Syphilis maligne, précoce : grands placards papulo-tuberculeux, très étendus, éruption papuleuse confluyente sur le front et sur le nez, énormes cicatrices pigmentées, polycycliques, traces d'accidents antérieurs, alopecie des cheveux et de la barbe. La contagion remontait à 15 mois ; il avait reçu 30 injections de Biodure et avait pris pendant 6 mois des pilules mercurielles et de l'iodure de potassium. On fit une injection de 30 centigrammes de Salvarsan, qui provoqua dans la soirée une vive congestion de tous les accidents, mais les fit dès le lendemain entrer en régression ; la deuxième injection accentua l'amélioration ; au bout de 8 jours, le malade était méconnaissable.

Une jeune femme, également, qui présentait, au cours d'une syphilis datant de trois mois, de grands placards papulo-tuberculeux et papulo-squameux, a été très améliorée en quelques jours par deux injections de 10 et 20 centigrammes d'arsénobenzol.

D'après les malades que nous avons traités personnellement, nous croyons pouvoir conclure que vis-à-vis des accidents secondaires, cutanés et muqueux, le 606 agit, dans les deux tiers des cas, deux à trois fois plus vite que le mercure et, en outre, dans les cas graves, il réussit là où tout traitement mercuriel moyen n'agit que très lentement ou pas du tout. Parmi les manifestations spécifiques de cette période et de ce groupe, ce sont les condylômes, les végétations, les plaques suintantes et fétides de la région anale et anovulaire, qui cèdent le plus rapidement au 606 ; nous en avons vu des exemples absolument surprenants, la disparition de telles lésions, étendues, volumineuses, en deux et trois jours, après une première injection.

On a beaucoup vanté cette action de l'arsénobenzol sur la Syphilis secondaire. Buschke, Lebar, Léri, d'autres encore constatent la guérison rapide des cas dits de syphilis maligne précoce. Chiari a obtenu des résultats remarquables dans quinze cas de syphilis laryngée et pharyngée ; Baer vit généralement la roséole et les papules disparaître à la suite d'une seule injection en trois à dix jours et il en conclut que le 606 a une action immédiate supérieure à celle de tout autre médicament.

Emery, Duhot, Friedlaender, Jacquet, ont constaté son influence favorable sur la céphalée secundo-tertiaire si pénible des syphilitiques.

Brocq et le Blaye constatent la guérison par une injection de 30 centigrammes d'une série de lésions papulo-érosives, pustuleuses et ulcéreuses qui s'étaient montrées rebelles au mercure. Milian, en novembre 1910, dit avoir guéri par une seule injection une série de 150 cas de lésions cutanées et muqueuses visibles. Queyrat signale de bons résultats dans le traitement de syphilides lichénoïdes, acnéiformes, et de lésions palmaires, généralement très résistantes au traitement mercuriel.

Mais, là où l'arsénobenzol triomphe incontestablement et de l'avis de tous les auteurs, c'est dans le traitement des lésions ulcéreuses et destructives qui se rencontrent à la fin de la période secondaire et dans la période tertiaire de la Syphilis.

On obtient parfois des résultats extraordinairement brillants, surtout si les ulcérations ou les gommès ne sont pas très profondes : témoin le cas suivant, où une mutilation horrible de la face fut radicalement modifiée en quelques jours.

OBSERVATION V

(présentée à la Société de Médecine de Nancy
par MM. Spillmann et Boulanger)

Syphilide ulcéro-gommeuse de la lèvre supérieure traitée et guérie par le 606.

Victor B..., 39 ans, se présente à la Maison de Secours le 18 mars 1912 ; il porte une volumineuse tumeur de la lèvre supérieure, ayant un peu l'aspect d'un épithélioma infecté, suintante, bourgeonnante, sanieuse, fétide, très exubérante, du volume d'une mandarine, et qui commence à ulcérer les narines et la cloison. Voici l'histoire de cette lésion :

Il y a 5 semaines est apparu un « bouton » sur la lèvre ; ce bouton s'est ouvert aussitôt, a suppuré, tandis que toute

la lèvre et toute la région étaient empâtées, comme « ankylosées », dit le malade. Au bout de 6 jours, il est allé se montrer à l'hôpital de Dieppe, où on lui a mis de la poudre d'iodoforme. Il y est resté 5 jours, et, comme la lésion paraissait se cicatriser, il a quitté l'hôpital pour reprendre son travail ; cette amélioration a duré environ 3 semaines, sauf que toute la mâchoire était empâtée : à ce moment, un jour qu'il se nettoyait les dents, il a retiré de sa gencive supérieure un morceau d'os nécrosé, long de 2 centimètres. Ensuite, 3 semaines après sa sortie de l'hôpital, est apparue une inflammation en bloc de la lèvre supérieure et de toute la joue droite, ainsi que du côté droit du nez ; en l'espace de quatre jours, l'ulcération s'est reformée et a pris les proportions et les caractères que nous lui voyons aujourd'hui ; il existe en outre une tumeur grosse comme une noix, dans la joue gauche, près de la commissure, non ulcérée et non adhérente à la peau.

Le diagnostic de lésion syphilitique est porté par exclusion et après culture du produit de sécrétion.

Traitement et évolution :

18 mars 1912 :	Biiodure de mercure,	2 ctg.
19 — — :	—	2 ctg.
20 — — :	Salvarsan (intraveineux)	30 ctg.
21 — — :	Biiodure de mercure,	2 ctg.
23 — — :	—	2 ctg.

Dès ce moment, l'inflammation du pourtour est disparue et la tumeur est déjà un peu détergée ; la petite tumeur de la joue gauche s'est ouverte à la peau, elle a maintenant tous les caractères d'une gomme.

La première injection intraveineuse de Salvarsan a été suivie d'une diarrhée très intense, qui a duré 10 jours.

26 mars. —	Biiodure de mercure,	2 ctg.
28 — —	—	2 ctg.
2 avril —	—	2 ctg.
3 —	Salvarsan	30 ctg.

Dès le 6 avril, le malade est méconnaissable, la lésion a complètement changé d'aspect, il ne reste plus qu'une plage rouge couverte de croûtes jaunes.

On fait encore 1 injection de Biiodure et le malade quitte l'hôpital le 22 avril pour reprendre son travail : il est abso-

lument transformé, méconnaissable. Son état général et son état moral, très atteints il y a un mois, sont devenus très satisfaisants.

Un autre de nos malades, syphilitique depuis vingt-trois ans, portait quatre gommes dans la lèvre supérieure, toutes ouvertes et profondes ; elles se sont fermées et guéries complètement avec deux injections de Néosalvarsan, en sept jours. Un autre encore portait une syphilide serpiginieuse du prépuce qui, quatre jours après la première injection n'était presque plus visible.

Les autres accidents de la Syphilis tertiaire sont aussi la plupart du temps modifiés et guéris par le 606 beaucoup plus vite que par le mercure : les périostites se calment rapidement ; les ostéites gommeuses se réparent dans des délais surprenants ; plusieurs auteurs ont signalé la mobilisation très rapide des séquestres osseux. Les lésions destructives du palais et du nez sont remarquablement influencées ; à ce propos il va sans dire que dans les cas de destructions et de pertes de substance étendues, le 606, pas plus que tout autre traitement médical, ne saurait amener la « restitutio ad integrum » ; mais il arrête très vite le processus destructif. Citons quelques exemples parmi le très grand nombre des cas publiés. Herxheimer a vu une gomme de l'amygdale guérie en six jours par une seule injection de 30 centigrammes de Salvarsan ; de même une gomme du testicule traitée sans succès par le mercure ; également des gommes multiples de la voûte palatine guéries en dix jours par une injection de 45 centigrammes. Finger, qui, maintes fois, s'est montré un adversaire résolu du 606, vante son action puissante sur les douleurs et les ulcérations des syphili-

tiques tertiaires. Thiroloix a vu disparaître un pseudo-psoriasis palmaire en cinq jours, après une seule injection.

Carle a obtenu des succès remarquables dans le traitement des lésions ulcéreuses destructives, et Brocq, avec le Néosalvarsan, des cicatrisations étonnantes de lésions ulcéreuses et de lésions hypertrophiques.

Emery cite un cas de glossite scléreuse et un cas d'ostéite déformante rapidement guéris. Chiray présente à la Société médicale des Hôpitaux un malade dont les gommès multiples du tibia ont guéri par le 606, après avoir résisté à des traitements intensifs par le mercure et par l'Hectine ; la encore, l'arsénorésistance, dont nous parlions au chapitre précédent, ne s'est pas montrée. Bayet a guéri avec 30 centigrammes de Salvarsan un horrible phagédénisme de la face, comme dans notre Observation V.

Leredde entretient la Société de Dermatologie d'un malade porteur d'une gomme du palais, qui avait reçu 75 injections de cacodylate iodo-hydrargyrique, puis des frictions mercurielles pendant six mois, tout cela sans aucun progrès ; après la première injection de 60 centigrammes de 606, la cicatrisation était complète.

L'emploi du 606 dans la Syphilis viscérale, des périodes secondaires et tertiaires, a provoqué des éloges moins unanimes : on a enregistré quelques insuccès et quelques résultats fâcheux, dont nous parlerons au chapitre suivant ; d'ailleurs on a cité des succès très brillants dont voici quelques exemples :

Rétrocession légère des signes physiques et atténuation considérable des symptômes subjectifs dans deux cas d'ectasie aortique, par le 606 à faibles doses répétées

(Decloux et Gaudicheau ; cessation des crises angineuses chez un aortique (Sellei). Vaquez ayant traité par le Salvarsan, et suivi pendant dix-huit mois une série de quinze malades atteints d'aortites spécifiques ou d'anévrysmes de l'aorte, donne de son expérience les conclusions suivantes : amélioration durable des signes physiques et des troubles fonctionnels dans 27 % des cas ; amélioration des troubles fonctionnels seuls dans 35 % des cas ; résultat nul dans 30 % ; et l'auteur se hâte d'ajouter que sur treize autres cas soignés avec du cyanure de mercure, il a obtenu des résultats à peu près équivalents.

Bayet a guéri un malade atteint de gommes hépatiques. Haussmann a vu une tumeur de l'estomac se fondre et disparaître progressivement sous l'influence de trois injections de 606 : même, quelque temps après, le chimisme gastrique bouleversé est redevenu normal, ainsi que le foie et la rate qui avaient paru également atteints.

Hudelo, Milian, Lesser, Duhot, Nador, Siredey, Widal et Javal ont traité avec succès divers cas de néphrite et d'albuminuries ; mais la plupart de ces auteurs admettent que dans ces cas, le 606 ne doit être mis en œuvre qu' si les reins sont encore perméables, et toujours à faibles doses. D'une façon générale, l'action de l'arsénobenzol sur cet organe a donné lieu jusqu'ici à des interprétations contradictoires. Les observations publiées concernent souvent des cas de syphilis contractées par des brightiques anciens, ou bien parfois des albuminuries passagères apparues après le traitement par le 606. C'est ainsi que Schlesinger dit avoir trouvé

dix fois dans les urines, à la suite de l'injection, de l'albumine, des cylindres granuleux et hyalins, et des hématies ; une fois même il vit une hématurie passagère.

Les cas de Syphilis rénale vraie sont moins communs. Duhot en aurait guéri complètement 3 cas ; chez un quatrième, il a vu l'albuminurie baisser de 15 à 4 grammes en quatre jours. Le professeur Gaucher rapporte un cas où l'arsénobenzol paraît avoir fait diminuer l'albuminurie, et un autre où il l'a fait monter de 6 à 18 grammes. Ehrlich, d'ailleurs, avait dès le début considéré la néphrite comme une contrindication à l'emploi du 606, mais l'expérience a montré que cette contrindication ne doit pas être étendue à tous les cas, et que, si la perméabilité rénale est assurée, s'il n'y a pas de rétention chlorurée, le 606 peut non seulement être toléré, mais il peut rendre des services. Tel était le cas du malade présenté par MM. Widal et Javal, à la Société médicale des Hôpitaux ; voici son histoire, qui a été depuis rapportée maintes fois.

OBSERVATION VI

(EXTRAITE DU TEXTE DE LA COMMUNICATION)

Néphrite Syphilitique traitée par l'Arsénobenzol

(Widal et Javal. « *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1911 page 5 »)

Un jeune homme est atteint de néphrite syphilitique typique, il a depuis quatorze mois une grosse albuminurie qui se maintient avec une fixité remarquable entre 10 et 14 grammes par litre, 25 et 30 grammes par jour. Ce malade avait présenté pendant un an une forte imperméabilité aux chlorures et l'œdè-

me qui en résultait l'infiltrait d'une façon constante ; il avait en outre une lipémie très tenace. Le 22 novembre nous lui avons fait une injection intraveineuse de 60 centigrammes d'arsénobenzol. L'injection a été très bien supportée, sans réaction fébrile ; le malade n'eut pour tout symptôme réactionnel qu'un vomissement alimentaire le soir de l'injection ; le lendemain, il s'est levé et le surlendemain il a repris ses occupations. Dans les sept jours qui suivent l'injection, l'albuminurie ne présente pas de changement appréciable ; du huitième au dix-septième, elle diminue progressivement et tombe à 2 grammes 50 par litre ; dans le cours du mois suivant, elle continue à baisser, oscillant entre 1 gramme et 2 grammes 50. Les auteurs font suivre cet exposé des réflexions suivantes : Au moment où nous avons pratiqué l'injection, le syndrome de rétention chlorurée dont souffrait notre malade était il est vrai déjà très atténué ; les œdèmes avaient à peu près complètement disparu, mais la polyurie consécutive n'était pas encore arrêtée. L'albuminurie est donc le seul élément qui nous permette de juger de l'action du traitement dans ce cas de Syphilis rénale. Il est intéressant de constater que dix-sept jours après une injection d'arsénobenzol, le chiffre de l'albuminurie, chez un malade atteint de néphrite syphilitique, est tombé à 2 grammes 50 alors qu'il se maintenait, avant ce traitement, et depuis près d'un an, entre 10 et 14 grammes.

Nous pouvons tout au moins conclure que, dans ce cas, le 606 n'a exercé aucune action défavorable sur le rein, et nous ne pouvons nous défendre de penser qu'il n'a pas été sans influence sur la chute rapide de l'albuminurie. Lorsque nous avons fait l'injection, notre malade n'était plus en état de rétention chlorurée, les chlorures passaient librement à travers le rein, l'arsenic s'éliminait très facilement puisqu'au bout de trois jours on n'en retrouvait plus trace dans les urines. Rien ne prouve qu'il en eût été de même si nous avions fait l'injection trois mois plus tôt, alors que la perméabilité rénale était beaucoup plus mauvaise, tout au moins pour les chlorures.

Notre malade avait déjà reçu au cours de sa néphrite, des injections répétées de biiodure et de benzoate de mercure et son albuminurie n'en subissait aucune influence.

En résumé, notre observation nous permet de conclure que, si, dans l'administration du 606, on doit tenir compte de l'état du rein, la contrindication ne s'applique certainement pas indistinctement à toutes les formes de la Syphilis rénale ni à toutes les périodes de la maladie.

A cet égard, nous agissons nous mêmes habituellement de la façon suivante : chaque fois qu'un nouveau malade est susceptible d'être traité par le 606, nous examinons ses urines ; s'il a très peu d'albumine, sans autres signes de néphrite, on passe outre ; s'il a beaucoup d'albumine ou qu'il présente quelques symptômes d'insuffisance rénale, nous commençons le traitement par doses minimales, 10 ou 15 centigrammes et continuons d'après la façon dont cette première dose a été tolérée.

L'action du 606 sur le cœur a été étudiée par Wechselmann, qui n'a pas remarqué d'influence nuisible ; à peine dans quelques cas un abaissement léger et passager de la tension artérielle. La Syphilis cardiaque étant rare et mal connue, il y a jusqu'à présent fort peu de documents relatifs à son traitement par le 606. Carlos de Silva, dans une communication à la Société de Dermatologie (mai 1912) parle d'un cardiaque cachectique qui avait une tolérance absolue pour le mercure, qui ne supportait même plus le lait, et qui fut très amélioré par le 606. Nous connaissons un cas de syphilis du cœur proprement dite, traitée et guérie par le 606, et qu'on peut, sans exagération, qualifier d'exceptionnellement remarquable : il s'agit d'un malade traité en ville par MM. les docteurs Spillmann et Chévelle ; voici son histoire :

OBSERVATION VII

Syphilis maligne précoce.

Endocardite syphilitique traitée et guérie par le 606.

(*Spillmann et Chévelle. Treizième Congrès français de médecine.*

Paris, octobre 1912).

M..., 21 ans.

Antécédents héréditaires nuls. Parents et collatéraux bien portants.

Antécédents personnels : aurait eu une scarlatine en 1909, à la suite de laquelle on aurait constaté de l'albuminurie. Depuis deux ans il n'y a plus aucune trace d'albumine. A passé dernièrement la révision. Un examen des urines fait à cet époque n'a rien montré d'anormal. Le malade a été ausculté par un médecin militaire qui n'a rien trouvé de suspect ni à l'examen de l'appareil respiratoire, ni à l'examen de l'appareil circulatoire.

En avril 1912, il présente une petite lésion érosive du gland : un médecin porte le diagnostic d'herpès et prescrit un traitement local : cette lésion disparaît au bout d'une quinzaine de jours.

Le 16 avril, il présente de l'angine et le 1^{er} juin voit apparaître sur le front des taches de roséole. A cette époque le diagnostic de Syphilis est d'autant plus évident que le malade avoue avoir eu des rapports avec une femme reconnue atteinte d'accidents spécifiques vulvaires. Il est effectué dix injections intramusculaires d'hectargyre.

Le 6 juin apparaissent sur le scrotum, des ulcérations qui se développent très rapidement.

Le 19 juin, la situation du malade est la suivante : on constate dans la cavité buccale des plaques muqueuses confluentes recouvrant les piliers du voile. L'amygdale gauche est volumineuse et présente une ulcération du diamètre d'une pièce de 0 fr. 50. Il existe de très gros ganglions retro-maxillaires et occipitaux. On constate sur le scrotum la présence de deux lésions ulcéreuses du diamètre d'une pièce de 2 fr. ; ces ulcérations sont profondes et reposent sur une base indurée. D'autres ulcérations semblables siègent sur les jambes,

sur la face interne du bras gauche et sur le cuir chevelu. Un médecin commence alors des injections de 2 centigrammes de biiodure d'hydrargyre ; les lésions cutanées et muqueuses au bout de quelques jours ne se sont pas modifiées et il survient une stomatite intense, accompagnée d'une salivation abondante et incessante. La température est à 37,5, les urines sont foncées (400 grammes en 24 heures), et renferment 60 centigrammes d'albumine au litre. Le malade est très pâle et a considérablement maigri. C'est à ce moment que nous le voyons pour la première fois.

Les lésions tégumentaires et muqueuses continuent à se développer malgré la médication mercurielle. Les ulcérations du scrotum, des jambes et des bras sont profondes, quelques-unes d'entre elles sont recouvertes de croûtes épaisses. L'état général du malade est très précaire, il ne peut s'alimenter qu'avec de grandes difficultés à raison des lésions des piliers du voile et des amygdales, et de la stomatite intense. Il est presque complètement aphone : un examen du larynx pratiqué par un laryngologiste dénote la présence de lésions ulcératives d'une corde vocale. La température monte à 37,8. Le malade est très oppressé, le pouls est à 120, petit, inégal, les lèvres sont légèrement cyanosées. La pointe du cœur bat dans le 5^e espace intercostal ; l'auscultation du cœur permet de constater l'existence d'un souffle systolique intense à la pointe, souffle un jet de vapeur se prolongeant vers l'aisselle. La quantité d'urine oscille entre 400 et 600 grammes, elle renferme toujours la même proportion d'albumine.

En présence de ces diverses manifestations de Syphilis maligne survenues moins de trois mois après l'infection, nous décidons de tenter une injection de néosalvarsan malgré les trois contrindications existantes : accidents cardiaques, accidents laryngés, et albuminurie. Il était urgent de se hâter à cause de la gravité des accidents, de leur rapidité d'évolution et du peu d'action du traitement mercuriel.

Nous effectuons, avec toutes les précautions voulues, le 28 juin à 4 heures, une injection intraveineuse de 20 centigrammes de néosalvarsan. Le pouls est à 120 au moment de l'injection, la température à 37,6, la dyspnée est très marquée. L'injection est faite très lentement ; au moment même où elle est pratiquée, le malade éprouve une sensation de brûlure assez vive

au niveau de la région précordiale ; le pouls ne subit aucune modification. A 8 heures du soir la température est de 37,4, le malade va aussi bien que possible. Le lendemain matin, un très heureux changement est survenu dans l'état du malade, qui se trouve très soulagé. La température est descendue à 36,5, le pouls est à 90, il est plus ample, très régulier. Le souffle cardiaque persiste mais paraît avoir diminué d'intensité. Il n'y a plus que des traces d'albumine ; le même soir on n'en trouve plus ; le pouls est à 80, la dyspnée a disparu. Le 30, c'est-à-dire le troisième jour, la température est à 36,8, le pouls à 72 : il y a 1400 grammes d'urine. Le malade commence à déglutir sa salive ; il s'alimente plus facilement. Nous sommes très surpris de constater qu'à ce moment le souffle systolique à la pointe a complètement disparu : on constate seulement un léger assourdissement des bruits du cœur. Le jour suivant, l'amélioration de l'état général s'accroît : la face est plus rose, le pouls est fort et bien frappé. Les lésions des muqueuses et de la peau sont très atténuées ; quelques ulcérations cutanées ont presque complètement disparu.

Le 2 juillet, on pratique une deuxième injection de 40 centigrammes de néosalvarsan. Pas de réaction, la température ne se modifie pas, il n'y a plus d'albumine. Les lésions se cicatrisent rapidement. L'auscultation du cœur ne montre plus rien d'anormal.

Le 6 juillet, troisième injection de 60 centigrammes de néosalvarsan.

Le 8 juillet, soit onze jours après le début du traitement arsénical, le malade quitte la clinique. Il mange avec appétit, la stomatite a disparu. Toutes les lésions de la peau et des muqueuses sont cicatrisées. La quantité d'urines ne descend plus en dessous de 11 à 1200 grammes. La voix a son timbre normal. Il n'y a plus de dyspnée ; l'état général est excellent.

Le 13 juillet, on fait une quatrième injection de 90 centigrammes, très bien supportée comme les précédentes. Le malade a augmenté de poids, il est méconnaissable, et seize jours seulement se sont écoulés depuis le moment où il était arrivé couvert de syphilides ulcéreuses.

Depuis cette époque, aucun fait nouveau n'est survenu.

Dans le traitement des lésions oculaires, les expérimentateurs, se souvenant des accidents survenus avec l'atoxyl, ont été, en général, très prudents ; pourtant, avec de faibles doses, on a obtenu des guérisons rapides ; l'iritis disparaît le plus souvent dans un délai de quatre à huit jours après l'injection ; nous-mêmes, dans un cas n'avons obtenu qu'une guérison partielle au bout de trois semaines ; on a d'ailleurs signalé des insuccès complets.

Le professeur de Lapersonne a cité à l'Académie de médecine plusieurs cas de guérisons d'iritis par le 606. Dans la kératite interstitielle hérédo-syphilitique, on a obtenu de très beaux résultats. Léri cite le cas d'une jeune fille qui voyait à peine les doigts placés à 20 centimètres de ses yeux et qui, le quatrième jour, après une injection de 45 centigrammes de 606, avait récupéré une acuité visuelle de $\frac{2}{10}$ et se mit bientôt à faire du crochet.

Le traitement des paralysies des nerfs oculomoteurs et de la névrite optique rentre dans la question de la syphilis nerveuse, et là les résultats le plus contradictoires ont été publiés. Nous laissons de côté pour le moment la question des récidives et neurorécidives après le 606, nous la traiterons plus au long dans le chapitre suivant.

Voici quelques résultats obtenus dans le traitement de diverses formes de Syphilis nerveuse : atténuation des phénomènes douloureux dès le lendemain de l'injection de 606 dans un cas de gomme cérébrale (Torday) ; guérison d'un cas de syphilis cérébrale avec épilepsie jacksonnienne (Emery) ; disparition rapide de tous les symptômes dans un cas de syphilis cérébrale avec névrite optique, paralysie du moteur oculaire commun d'un côté,

et céphalée intense (Neisser) ; guérison en deux jours, par une seule injection, d'une paralysie du moteur oculaire commun (Pierre Marie, Léri et Barré) ; amélioration rapide de symptômes méningés aigus au début de la période secondaire (du Castel) ; voici l'observation de ce dernier cas :

OBSERVATION VIII

Méningite syphilitique aigüe secondaire, traitée par le 606

(Du Castel et Paraf « *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1911, page 232. »)

J... G..., 21 ans, cuisinière, présentait en septembre 1909 des plaques muqueuses vulvaires pour lesquelles elle est venue à la consultation de l'hôpital Broca.

Le chancre avait passé inaperçu. En février 1910, elle entra dans le service du docteur Brocq pour plaques muqueuses hypertrophiques. Notre malade avait donc présenté des accidents graves et surtout prolongés, suivant la règle habituelle mise en évidence par M. Ravaut.

Elle reste cinq mois à l'hôpital et y subit trois séries de six piqûres d'huile grise. On peut donc dire que si le traitement fut tardif, il fut sérieusement suivi pendant les quelques mois qui précédèrent l'éclosion de la méningite. La malade quittait l'hôpital le 10 juillet, après disparition complète de tout symptôme clinique, et ce fut vers le 1^{er} novembre, quatre mois après par conséquent, qu'apparurent les symptômes méningés.

La céphalée, bientôt très violente, s'accompagna en quelques jours de rachialgie, vomissements, constipation opiniâtre. Ainsi se trouvait constitué le classique trépied méningitique que Miriel considère cependant comme rare dans la méningite syphilitique et, le 14 novembre la malade entra à l'hôpital Broca, dans le service de notre maître M. Hudelo, salle Cullerier, lit n° 22.

On constate alors, outre les symptômes précédents, la raideur de la nuque et le signe de Kernig. Le pouls, régulier, bat à 62 par minute ; le thermomètre marque 39°4. La malade est dans un état de torpeur demi-déirant.

Le signe d'Argyll fait défaut, comme il est de règle, et les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis, suivant la règle également habituelle. Ceux du membre supérieur sont conservés. Notons encore la raie méningitique et l'hyperesthésie généralisée. Pas de strabisme, mais de la mydriase, d'ailleurs peu intense.

Des plaques muqueuses érosives de la face inférieure de la langue et une chaîne ganglionnaire cervicale témoignent de l'infection syphilitique.

L'urine contient des traces d'albumine.

La ponction lombaire donne issue à un liquide limpide, mais en hypertension considérable, avec lymphocytose abondante (53 lymphocytes en moyenne par champ) et réaction de Wassermann positive. Elle soulage la malade qui reste cependant obnubilée et passe la nuit dans une insomnie complète.

Le lendemain, au cours de l'après-midi, M. Touraine pratique une injection intra-veineuse de « 606 » (40 centigrammes) ; elle n'est pas douloureuse, ni sur le moment, ni dans la suite, mais la malade se plaint toujours de sa céphalée, qu'elle déclare même plus violente, et reste encore sans sommeil. Pouls : 60.

Le surlendemain, 16 novembre, l'état reste grave ; cependant les plaques muqueuses semblent se déterger et la céphalée disparaît rapidement dans l'après-midi ; la malade sort de sa torpeur. La température tombe de 39°4 à 37°6. Pouls : 56.

Le 17, la céphalée a réapparu la nuit pendant quelques heures. Les plaques muqueuses, quoique détergées, subsistent encore, ainsi que le signe de Kernig ; les réflexes restent abolis.

Le 19, le signe de Kernig s'atténue considérablement. La première injection et l'abondance de la graisse sous-cutanée ayant rendu difficile une nouvelle injection intraveineuse, la malade reçoit 30 centigrammes de « 606 » dans la région lombaire. L'injection, bien supportée sur le moment, déter-

mine, les jours suivants, une réaction douloureuse légère à la pression.

Le 20 novembre, le signe de Kernig a disparu. La malade va pour la première fois à la selle sans lavement, mais les réflexes rotuliens et achilléens restent abolis. De plus, la lymphocytose rachidiennè persistait, tandis que la réaction de Wassermann était devenue progressivement négative dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Cette disparition était, il est vrai, passagère ; la réaction redevient positive vers le 20 décembre, ce qui conduit à pratiquer à cette date une nouvelle injection intraveineuse de « 606 » (30 centigrammes) ; Elle fut suivie de céphalée pendant quelques heures et détermina les jours suivants une réaction locale assez vive. Les réflexes réapparurent, extrêmement faibles, il est vrai, et seulement constatables après la manœuvre de Jendrassik. La lymphocytose persista toujours, et la réaction de Wassermann, très faible le 24 décembre, redevint positive nettement le 29. La céphalée réapparaissait au début de février et s'exagérait au point de faire craindre une récurrence grave, nous crûmes alors opportun de revenir au traitement mercuriel classique ; la malade reçut quinze piqûres de benzoate de mercure. Ce traitement amena la cessation des accidents cliniques, mais la malade se refusa à toute ponction lombaire nouvelle permettant de suivre l'évolution de la lymphocytose et de la réaction de Wassermann. En résumé, par une triple injection de « 606 », nous avons obtenu une amélioration très rapide des accidents aigus, plus rapide assurément que le mercure n'eût pu faire, mais incomplète néanmoins, insuffisante à rétablir l'intégrité des réflexes et à supprimer la lymphocytose. Cette dernière persista toujours comme témoin plus fidèle de la méningite que la réaction de Wassermann momentanément disparue.

Citons quelques faits encore : guérison d'un cas d'épilepsie jacksonnienne par trois fois 20 centigrammes de 606, administré par voie rectale (Tinel et Caillé). Guérison complète d'ophtalmoplégie externe avec hémiparalysie faciale complète par la sixième injection de 606 ; le mercure n'avait eu aucune action, et les premières in-

jections de 606 avaient provoqué d'abord l'apparition d'une paralysie faciale de l'autre côté, qui guérit également à la sixième injection (Baudoin). Dans un cas de névrite optique, Léri a vu l'acuité visuelle passer de $1/10^{\circ}$ à $6/10^{\circ}$ en quatre jours après une injection intramusculaire de 30 centigrammes. Küfing dit qu'il obtient dans la Syphilis cérébrale et nerveuse des succès étonnants, mais qu'il faut faire de quatre à six injections, parfois davantage.

Marinesco, traitant par le 606 une série de trente malades atteints de Syphilis ou de parasyphilis, a obtenu, à côté de résultats médiocres et de résultats nuls, quelques succès très brillants : deux cas de gomme cérébrale ont été très améliorés par une injection de 606 de 60 centigrammes dans un cas, et de 40 dans l'autre. Sur cinq cas d'hémiplégie capsulaire par artérite syphilitique, quatre ont été faiblement influencés par l'arsénobenzol, le cinquième, au contraire, a été amélioré rapidement. Voici son histoire :

OBSERVATION IX

Hémiplégie capsulaire par artérite syphilitique, traitée par le 606.

(*Marinesco. Presse médicale* 1911 N° 8)

Il s'agit d'un homme de 34 ans, ayant eu à l'âge de 28 ans un chancre induré suivi de roséole et d'angine. Il a commencé le traitement sous forme d'injections de biiodure, trois mois après l'apparition du chancre. Mais depuis, chaque trois mois, il a été soumis aux mêmes injections par séries de 10 à 15, à la dose de 2 centigrammes chaque fois. A la fin de cette dernière année, il a eu un ictus sans perte de connaissance. Vu par nous le 16 juillet, nous constatons une

hémiplégie droite à peu près complète ; le malade pouvait cependant faire quelques mouvements du côté des différents segments du membre inférieur. Au bras, légers mouvements d'adduction, lorsque nous écartons le membre supérieur du corps. Légère dysarthrie et parole hésitante. Pas de troubles de la sensibilité ; signe de Babinski à droite.

Le 10 juillet, on fait une injection de 40 centigrammes de 606 en solution alcaline dans la fesse droite ; elle est suivie de douleurs violentes avec irradiations sur le trajet du nerf sciatique. Deux jours après, la température est montée à 39 degrés et la douleur a augmenté. Au bout de cinq jours, tous les mouvements existants de la jambe sont devenus plus forts, le malade a pu se tenir debout, quoique difficilement ; cinq jours plus tard, il a commencé à marcher et il a pu faire quelques mouvements de rotation et d'élévation de l'épaule. A la fin du mois de juillet, il pouvait exécuter avec la main la plupart des mouvements, excepté celui d'opposition qui est revenu plus tard.

Le traitement dans ce cas a été pratiqué peu de temps après l'ictus ; l'auteur n'a pas eu le même succès dans les cas d'hémiplégie arrivée au stade résiduel, avec contracture. Nous-mêmes, chez un syphilitique âgé de trente ans, hémiplégique rigide depuis deux ans, avons fait sans le moindre résultat quatre injections de néosalvarsan, associées à un traitement mercuriel continu.

Il y a évidemment dans ces cas, des lésions de dégénérescence définitives sur lesquelles aucune médication ne peut agir. Beaucoup de résultats nuls ou mauvais ont d'ailleurs été publiés.

Le désaccord est encore plus prononcé pour le traitement des accidents parasymphilitiques ; la plupart des auteurs ont renoncé à traiter par l'arsénobenzol la paralysie générale confirmée, un certain nombre de résultats désastreux ayant été annoncés dès le début de l'expéri-

mentation ; pourtant on a signalé quelques cas heureux. Malinowsky, Ronne, auraient obtenu des améliorations très nettes. Alt emploie le 606 dans la paralysie générale tout à fait au début ; Leredde déclare également qu'il peut améliorer les premiers symptômes de la maladie ; à la période d'état il aggrave les troubles intellectuels ; à la période terminale, les résultats sont toujours mauvais. Faure déclare que les grands accidents parasyphilitiques sont absolument insensibles à l'arsénobenzol ; seuls peuvent être améliorés les symptômes du début, et l'état général des malades.

Klineberger a traité trente et un paralytiques généraux par le Salvarsan ; il a obtenu trois améliorations, seize aggravations et sept morts. Devant ces résultats et d'autres analogues, signalés un peu partout, on est arrivé à considérer la paralysie générale comme une contrindication formelle à l'emploi du 606. Beaucoup de médecins même étendent cette proscription à tous les accidents parasyphilitiques.

Pourtant, il semble bien qu'on ait obtenu dans le traitement du tabes au moins quelques succès partiels. Marie, de Villejuif, cite deux cas de tabes dans lesquels il a obtenu la disparition du signe d'Argyll-Robertson ; il ne donne pas d'autres détails. Nonne a observé le même fait, avec, en outre, le retour des réflexes rotuliens disparus. Leredde a fait de nombreuses communications sur le traitement du tabes par le 606 : en avril 1912 il dit avoir traité déjà quinze tabétiques par le 606 : treize fois sur quinze il a obtenu des résultats importants : atténuation des phénomènes douloureux, de l'incoordination et des troubles objectifs de la sensibilité ; dans un

cas, il a vu disparaître un mal perforant plantaire. Au congrès de Rome, il cite deux guérisons complètes. Au mois de juillet, le même auteur parle d'un de ses malades dont la guérison se maintient depuis neuf mois. En même temps que certains auteurs (Wechselmann, Friedländer), parlent de la disparition des douleurs, d'autres (Alt, Nagelschmidt) signalent, au contraire, leur exacerbation sous l'influence du remède ; Leredde a rencontré aussi cette exagération qu'il considère comme une manifestation de la réaction de Herxheimer ; elle fait place ensuite à une sédation considérable. Faure obtient également une amélioration des troubles sensitifs et des phénomènes douloureux dans les cas de « Tabes incipiens ». Küfing, dans trois cas, également au début, a vu reparaitre les réflexes rotuliens, la réaction de Wassermann restant d'ailleurs positive. Milian déclare qu'il obtient la sédation des douleurs dans 90 % des cas ; il ajoute, en présence des résultats obtenus, que l'emploi du 606 dans le traitement du tabes est obligatoire, mais qu'il doit être prolongé ; il faudrait faire de six à

Marinesco a vu trois fois diminuer les douleurs fulgurantes ; chez un vieux tabétique il a vu disparaître le signe d'Argyll ; dans six cas de paralysie générale, aucun résultat ; le même auteur a obtenu d'excellents résultats dans le traitement de la paralysie et de la névralgie faciales précoces. Voici une des observations de Leredde, suivie d'une observation personnelle dans laquelle le 606 a échoué complètement, ainsi d'ailleurs que le mercure.

OBSERVATION X

**Guérison d'un cas de Tabes par trois injections
de salvarsan.**

(*Leredde. Soc. fr. de dermatologie et de syphiligraphie. 4avril 1912*)

M. Q..., 36 ans. 15 juillet 1911. Syphilis en 1893, du type banal. Traitement quelconque (pilules un an)

En 1903, troubles urinaires, soignés par frictions mercurielles.

En 1904, troubles urinaires persistants. M. Brissaud, à l'Hôtel-Dieu, fait le diagnostic de tabes.

Douleurs fulgurantes dans les jambes. Céphalée occipitale, depuis huit ans.

Pas de Romberg ; cependant le malade déclare marcher souvent « comme un homme saoul » ; il ne peut descendre un escalier sans se tenir à la rampe. Ces troubles de la marche sont intermittents.

Troubles urinaires : le malade doit pousser longtemps pour uriner. Pertes séminales fréquentes. Réflexe lumineux très lent. Se plaint de vue trouble. W = ++, HW = +. (Réactions de Wassermann et de Hecht-Weinberg).

Du 3 au 17 août 1911, trois injections de salvarsan à 0 gr. 60. 22 octobre 1911, W = 0, HW = 0. 15 mars, W = 0.

Les troubles urinaires persistent, mais une sensation de poids dans le bas-ventre et des douleurs anales à la suite de la miction ont disparu.

Céphalée, douleurs entièrement disparues. « Vue nette ». Suppression persistante des réflexes tendineux.

Les faits rapportés dans cette observation ne peuvent s'expliquer que par l'action curative du salvarsan.

OBSERVATION XI

**Tabes hérédo-syphilitique. Traitement par le salvarsan.
Insuccès.**

(*MM. Spillmann, Hanns et Boulanger. Société de médecine
de Nancy, 22 juillet 1912.*)

E... N..., 23 ans, mécanicien.

Voici les antécédents et l'histoire de ce malade. Son père

était un homme robuste et d'intelligence remarquable, inventeur qui fit breveter trente-quatre petites découvertes dans l'ordre industriel. Il eut six enfants, dont trois moururent de suite après la naissance ou peu après ; trois survivent, dont notre malade, et ses deux sœurs plus âgées, actuellement bien portantes. Il mourut il y a quelques années d'un cancer (?), nous n'avons pu malheureusement avoir sur lui de renseignements médicaux précis. Notre malade fut mis en nourrice, sa mère étant trop faible pour l'élever. Sa nourrice n'était pas syphilitique, ainsi que nous avons pu l'apprendre de source médicale.

A l'âge de 5 ans, il a fait une chute sur le genou gauche.

Après un traitement médical prolongé sans résultat, il entre à l'hôpital où on lui fait des injections intra-articulaires de chlorure de zinc. A 7 ans, on lui fait une résection du genou après laquelle des fistules persistent pendant un an. A 12 ans, il fut encore opéré d'abcès froids de l'aisselle.

A 18 ans, sa vue s'est affaiblie rapidement, à tel point qu'au bout d'un mois et demi il voyait juste assez pour se conduire ; il a été traité à ce moment à l'hôpital, où on a diagnostiqué une kératite hérédo-syphilitique ; après douze piqûres d'huile grise, ses yeux furent complètement guéris ; à 20 ans, il ressent des douleurs tenaces dans les jambes, ne se calmant un peu que par la marche ; ces douleurs disparaissent complètement après un traitement ioduré. Il y a dix-huit mois (alors qu'auparavant sa jambe droite était très bonne, et sans attitude vicieuse) ont commencé des troubles de la station et de la marche très particuliers : dans son atelier, étant debout, il sentait tout à coup sa jambe droite fléchir en avant, si rapidement que son genou allait frapper la table de travail ; s'il était debout au milieu de l'atelier, il tombait à genoux ; cet accident se reproduisait deux à trois fois par jour, dans la rue également, il est tombé plusieurs fois ; quand il voulait monter un trottoir, la jambe était lancée en avant, le genou fléchissait et le malade tombait de côté ; en marchant dans la rue il avait toujours peur de tomber, il se sentait vaciller sur ses jambes et ne pouvait plus marcher sans regarder à terre.

A la même époque il était fortement constipé ; il resta une fois onze jours sans aller à la selle ; en outre il avait une

pollakiurie intense, il urinait jusqu'à 50 fois par jour, les urines restant claires ; il eut ensuite des crises douloureuses fréquentes deux ou trois fois par jour, dans la région suspubienne ; ces crises duraient environ une demi-heure. Le malade présenta également des crises gastriques ; son médecin constata à ce moment une dilatation d'estomac. Il y eut encore quelques douleurs fulgurantes, apparaissant deux ou trois fois par jour dans les mollets : elles ne furent pas extrêmement douloureuses et durèrent seulement quinze jours, le malade y prêta peu d'attention.

Actuellement il présente encore des troubles de la démarche ; il ne tombe plus dans la rue parce que son genou ne fléchit plus en avant, mais depuis un mois il lance aussi la jambe gauche en avant. Nous faisons marcher le malade : à chaque pas il lance les jambes en avant, surtout la droite ; sa démarche est d'ailleurs difficile à analyser d'abord en raison de l'ankylose du genou gauche, ensuite en raison d'une déformation spéciale du genou droit : ce genou prend l'aspect du « genu recurvatum », mais c'est une déformation passive, mobile ; quand le malade est debout, le genou droit tombe passivement en arrière, il en résulte une déformation de la jambe en angle obtus ouvert en avant ; quand le malade est assis, la position est normale ; quand on dit au malade de se retourner rapidement, il tombe.

Cette déformation, cette dislocation du genou est apparue immédiatement, sans que le malade s'en doute, et très rapidement, en quelques jours, sans aucun caractère inflammatoire ni douloureux ; en somme, tous les caractères de l'arthropathie tabétique.

Le réflexe patellaire est aboli. Le réflexe pupillaire à la lumière est bien conservé, le réflexe à l'accommodation existe aussi mais il est très lent ; il y a un peu d'inégalité pupillaire.

Il y a de l'hypoesthésie des jambes, il y aurait même eu, il y a six mois, une anesthésie complète : actuellement la sensibilité est en partie revenue. Le malade ne peut pas marcher quand il fait nuit, il tombe aussitôt.

Il urine toujours beaucoup, surtout la nuit et souvent la miction est involontaire et inconsciente.

Enfin il ressent actuellement des sensations de brûlure et de cuisant à la gorge, nous n'y trouvons pas de lésions.

La radiographie du genou droit donne les renseignements suivants : écartement notable des surfaces articulaires et diminution de volume du condyle externe du fémur.

Le malade a présenté encore, dans ces derniers mois, trois crises d'étouffement nocturne, avec angoisse, d'ailleurs passagères, probablement des crises laryngées tabétiques.

C'est en juin 1911, vers le sixième ou huitième mois de la période d'état de la maladie, que le malade commença à subir un traitement mercuriel par injections d'huile grise : sous son influence, l'incontinence d'urine s'amenda : le malade sentit le besoin d'uriner et ne perdit plus ses urines dans l'intervalle de ses besoins. La sensibilité des membres inférieurs revint aussi à la suite du traitement ; de même la notion de position des jambes, perdue dans les mois précédents.

On lui fit ensuite plusieurs séries de piqûres de biiodure à la clinique de M. le professeur Schmidt, où il fut en traitement plusieurs mois.

En juin 1912, à la Maison de Secours, il reçut quatre injections intraveineuses de 45, 75, 90 et 90 centigrammes de néosalvarsan en l'espace de quinze jours ; ces injections furent bien tolérées, mais n'amenèrent pas d'amélioration notable. Devant l'insuccès de cette médication, nous fîmes des injections intramusculaires de Calomel à raison de 5 centigrammes tous les six jours.

Après avoir reçu six de ces injections, le malade quitta le service sans être amélioré.

Dans le traitement de la Syphilis héréditaire de l'adulte par le 606, les résultats sont analogues à ceux qu'on obtient pour la Syphilis acquise ; amélioration peu importante des lésions anciennes des organes des sens ; la cécité et la surdité ont été rarement améliorées ; pourtant, Fraenkel, V. Groz, Sequeira, Léri, Bonnier, Politzer, ont obtenu quelques succès, mais en général peu importants. Il n'en est pas de même pour les lésions cutanées étendues que le 606 guérit parfois avec une rapidité étonnante ; Payenneville et Bataille en ont pré-

senté à la Société de Dermatologie trois cas où les premières injections ont donné des résultats magnifiques ; il s'agissait de lésions ulcérogommeuses très étendues qui, en dix jours, ont été absolument transformées par une première injection de 25 centigrammes et guéries complètement dans la suite.

Voici l'une de ces observations.

OBSERVATION XII (inédicté)

Syphilis héréditaire tardive traitée par le 606

(*Payenneville et Bataille. Bulletin de la Société française de Dermatologie. 1911. Page 60.*)

Il s'agit d'un jeune homme de 18 ans, entré à l'Hôtel-Dieu de Rouen, le 25 novembre 1910, pour des ulcérations des jambes.

Au premier examen, le diagnostic de lésions spécifiques s'imposait. En effet, ce jeune homme présentait : à la jambe gauche une gomme typique avec, au centre, un bourbillon en train de s'éliminer, à côté, sur la face interne du genou, une autre lésion ulcéro-gommeuse plus ancienne, de la largeur de la paume de la main, enfin, à l'autre jambe, à la partie médiane, sur la crête tibiale, une lésion également gommeuse, de plus petite dimension.

A la jambe droite, en outre, on remarquait à l'extrémité inférieure et interne une cicatrice, trace d'un grattage qui aurait été fait cinq ans auparavant pour des ulcérations semblables, qui avaient sans doute fait penser à de la tuberculose.

En dehors de ces lésions, nous trouvons, en examinant le malade, sur le flanc gauche, une énorme syphilide psoriasiforme et croûteuse à la fois, avec, à la périphérie, des lésions en activité et, au centre, de nombreuses cicatrices blanchâtres et jambonnées, donnant un aspect tigré ; un placard analogue siège à la face externe du bras, de dimensions naturellement plus petites.

Tous ces accidents dataient à peu près de la même époque, environ deux ans.

Nous avons pu faire le diagnostic d'accidents héréditaires grâce aux antécédents du malade. Ce jeune homme, en effet, bien qu'agé de 18 ans, est petit, malingre, très peu développé au point de vue mental, il ne sait même pas lire. Sa mère a eu huit enfants d'un premier mari, sur lesquels sept sont morts en bas âge, l'un d'eux présentant une division congénitale du palais ; le seul survivant est âgé de 26 ans et assez bien portant. D'un second mari, la mère a eu quatre enfants, dont deux seuls sont vivants, et dont l'aîné est notre malade.

Ce dernier, à l'âge de six mois, était traité par des frictions mercurielles et de l'iodure de potassium, c'est-à-dire qu'il présentait déjà à cette époque des lésions manifestes de syphilis héréditaire. Actuellement, on retrouve chez lui la feméuse triade d'Hutchinson, surdité très marquée à gauche, kératite interstitielle à droite, enfin dents striées, crénelées, ponctuées, avec atrophie cuspidienne et voûte palatine très ogivale.

Pour compléter le tableau de ces lésions héréditaires, les deux tibias sont arqués et en lame de sabre. En présence de ces lésions, encore vierges de traitement mercuriel, nous eûmes l'idée d'essayer l'action du « 606 ».

Le 1^{er} décembre, après nous être assurés du bon fonctionnement des reins, nous pratiquâmes chez ce jeune homme, une injection intraveineuse de 25 centigrammes de « 606 » Idéal, en solution alcaline dans 125 centimètres cubes de sérum physiologique. L'injection se fit très vite et sans incident, le malade ayant des veines très saillantes au niveau du pli du coude gauche. Dans la journée, réaction insignifiante, quelques heures après l'injection la température atteint 38°2, et le pouls monte de 80 à 140 ; un ou deux frissons avec sensation de froid aux pieds, aucune réaction locale ; le malade est mis à la diète lactée jusqu'au lendemain.

Le lendemain, 2 décembre, température au-dessous de 37°, pouls normal, apparition d'un érythème légèrement ortié au poignet gauche et à la cheville gauche ; le placard du tronc paraît plus rouge, les lésions de la jambe s'entourent d'un halo rougeâtre assez marqué.

Le 3 décembre, amélioration énorme du côté des lésions de la jambe, les plaies sont nettement en voie de cicatrisation. Le placard du tronc paraît s'affaïsser, les croûtes commencent à se détacher.

Le 4 décembre, l'amélioration continue partout, plus nette au niveau du placard, et surtout au niveau des ulcérations.

Les 6, 7, 8 décembre, continuation de l'amélioration, l'ulcération de la face interne du genou gauche est aux deux tiers cicatrisée.

La recherche de l'arsenic dans les urines dénotant une élimination complète, nous décidons de refaire, le 10 décembre, une seconde injection. Avant de pratiquer celle-ci, nous photographions les lésions : ce sont ces épreuves que nous vous faisons passer ; comparativement aux premières, elles nous dispensent d'insister ; un prélèvement de sang est fait pour pratiquer le Wassermann, qui est d'ailleurs nettement positif, comme avant la première injection. Cette seconde injection ne présente pas plus de difficulté que la première et ne s'accompagne d'aucune réaction, ni élévation de la température, ni accélération du pouls. Les jours suivants l'amélioration se continue ; l'ulcération de la face interne du genou gauche se cicatrise complètement, et les deux gommes se rétrécissent encore davantage ; le placard du flanc se nettoie presque complètement.

Le 15 décembre, les lésions paraissent rester stationnaire, de même les jours suivants.

Le 20 décembre, aucune amélioration ne se produisant plus depuis deux ou trois jours, nous décidons, pour parfaire le traitement, de pratiquer des injections intramusculaires de biiodure de mercure de 2 centigrammes par jour ; ce n'est que le 31 décembre, après onze piqûres, que les deux gommes sont complètement cicatrisées ; le placard du flanc, presque complètement guéri avant l'emploi du mercure, ne s'est pas sensiblement modifié. En somme, il a fallu en tout un mois pour obtenir une guérison complète : le mercure seul aurait bien demandé le double. Nous avons revu ce jeune homme vingt jours après sa sortie de l'hôpital : toutes les lésions étaient bien définitivement guéries et, cette fois, le Wassermann fut négatif. Enfin, nous avons oublié de faire remarquer qu'après l'emploi du « 606 » les lésions de kératite interstitielle ont paru s'éclaircir d'une façon remarquable, le malade disant lui-même qu'il y voyait beaucoup mieux de son œil droit.

Nous-mêmes, dans un cas de syphilis nasale grave et ancienne avec effondrement et double perforation de la racine du nez, élimination de séquestres osseux, etc., avons fait successivement quatre injections de 606. Le succès n'a pas été aussi rapide ; le processus destructif semble néanmoins s'être arrêté, mais il reste naturellement une perte de substance considérable, un orifice arrondi qui fait communiquer les fosses nasales avec l'extérieur, et qui nécessitera une intervention chirurgicale.

Voici l'histoire de cette affection.

OBSERVATION XIII

Syphilis héréditaire ; perforation de la racine du nez.

Traitement par le 606

Félicie H..., 18 ans, entre à la Maison de Secours le 29 avril 1912. Antécédents : père inconnu ; la mère, qui était idiote, a eu trois enfants dont un mort-né, une fille qui serait actuellement bien portante, et notre malade. Celle-ci, à l'âge de 1 an, a eu la diphtérie ; à 6 ans, elle fut soignée pendant plusieurs mois pour des lésions oculaires avec diminution de l'acuité visuelle ; elle en guérit d'ailleurs et ne présente actuellement plus rien de ce côté ; l'ouïe est bonne également, il n'y a pas d'otite. Depuis son enfance, elle a toujours eu la voix nasonnée. Elle a les tibias en lame de sabre, les bosses frontales très saillantes, les dents irrégulièrement plantées et mal formées, enfin un nez en selle absolument typique. Il y a deux mois et demi, sont apparues à la base du nez deux petites tumeurs dures, d'abord sous-cutanées, mais qui, au bout de quinze jours, se sont ouvertes à la peau, et suppurent depuis ce moment.

Nous voyons en effet à la racine du nez deux orifices fistuleux recouverts de croûtes, par où sortent de temps en temps quelques gouttes de pus. Ces orifices se prolongent à travers le squelette du nez et aboutissent dans les fosses nasales. Il s'écoule également du pus par les narines et,

avant de venir à l'hôpital, la malade, en se mouchant, a perdu quelques fragments osseux. Il s'est développé en outre de l'ozène, horriblement fétide, qui nécessite l'isolement de la malade.

On institue le traitement par le 606, en même temps qu'on pratique quotidiennement l'antisepsie locale.

Le 3 mai, injection intraveineuse de 30 centigrammes de Salvarsan, aucune réaction consécutive. Dans les jours suivants, on ne trouve pas grande modification, si ce n'est une diminution de l'ozène et un relèvement assez notable de l'état général. Le 11 mai, nouvelle injection de 30 centigrammes, pas de réaction.

Le 13 mai, la malade nous déclare qu'elle vient d'éliminer un petit fragment osseux mais elle ne l'a pas conservé ; elle se mouche de nouveau devant nous et nous trouvons dans son mouchoir trois petits séquestres. L'ensemble des lésions a meilleure mine, il n'y a plus de croûtes sur les orifices fistuleux, qui sont déjà bien détergés.

Le 18 mai, injection de Salvarsan, de 40 centigrammes ; pas de réaction consécutive.

Le 27 mai, injection de Salvarsan, de 50 centigrammes ; dix minutes après l'injection, la malade est prise d'une violente congestion de la face, avec sensation de chaleur et de constriction à la gorge ; la température monte rapidement à 38, puis surviennent à deux reprises, des vomissements aqueux très abondants ; au bout de deux heures, l'ordre était complètement rétabli.

Dans les jours suivants, un des deux orifices se ferme entièrement, laissant à sa place une cicatrice linéaire, violacée, un peu déprimée, les bords de l'autre fistule se sont régularisés, mais ne montrent pas de tendance à la fermeture ; il reste un orifice arrondi de 8 à 10 millimètres de diamètre qui fait communiquer largement les fosses nasales avec l'extérieur. La fétidité n'est pas complètement disparue et l'odorat n'est pas revenu. La malade est dirigée sur un service chirurgical pour y subir une rhinoplastie.

Le résultat du traitement, médiocre dans son ensemble, paraît dû surtout à son application trop tardive, alors qu'il existait déjà une suppuration très étendue et des

lésions destructives irrémédiables.

Des résultats plus positifs ont été obtenus vis-à-vis de la Syphilis héréditaire précoce, c'est-à-dire chez les nourrissons. On a essayé dans ce but divers procédés de traitement : d'abord l'injection directe de 606 au nouveau-né, à la dose de 3 centigrammes. Lesser, Wechselmann ont guéri ainsi divers cas de pomphigus des nouveaux-nés ; d'ons une série de cinq cas, traités par Wechselmann, deux ont guéri et les trois autres ont succombé dans les jours suivants ; l'autopsie montra chez l'un d'eux des gommès miliaires du foie, chez un autre une gomme du cœur, chez le troisième une atrophie de divers organes ; aucun ne montrait de signe d'intoxication ; l'auteur pense que ces trois enfants eussent succombé aussi vite sans traitement, à moins que ne soit intervenue comme cause de mort, une décharge énorme d'endotoxines due à la mort de nombreux tréponèmes sous l'influence du traitement ; à l'appui de cette hypothèse, on cite le cas de Reinke, qui, chez un nourrisson hérédo-syphilitique de huit semaines, mort quatre jours après une injection de 606, rechercha le tréponème dans tous les organes, et ne put en retrouver que quelques formes dégénérées, dans le poumon. Bar a traité avec succès des nouveaux-nés, atteints de pemphigus, d'hydrocephalie, de lésions érosives cutanées et muqueuses. Von Bokay, dans une série de vingt-trois cas, a obtenu de très bons résultats ; un seul de ses malades, atteint de pemphigus, fut réfractaire au traitement ; parmi les autres, trois ont eu de nouvelles manifestations syphilitiques au bout de trois mois.

On a fait divers essais pour administrer le 606 au nou-

veau-né indirectement : Taege, Duhot, Püser, Herxheimer, Dobrowitz, ont injecté le médicament à la nourrice, et obtenu souvent par ce procédé la guérison des lésions de l'enfant. Dans un cas de Taege, une femme nettement syphilitique donne le jour à un enfant de 2.400 grammes ; celui-ci, neuf jours après sa naissance, présente du pemphigus ; on fait à la mère nourrice une injection de 30 centigrammes de 606 et cinq jours après le pemphigus de l'enfant est guéri, il cesse de crier et boit avec avidité. On avait attribué cet heureux résultat au passage des composés arsénicaux dans le lait ; or l'analyse du lait ne décela que des traces infinitésimales d'arsenc ; Ehrlich, en présence de ce fait, déclare que le dégagement d'endotoxines consécutif à l'injection avait provoqué la formation d'antitoxines spécifiques qui étaient passées dans le lait. Partant de cette hypothèse, Scholtz, puis Hartmann tentèrent de traiter les syphilitiques par le sérum d'autres syphilitiques ayant reçu du 606 ; ils obtinrent de cette façon des résultats plutôt inférieurs à la moyenne. Taege essaya encore de nourrir un nouveau-né syphilitique avec le lait d'une chèvre salvarisée ; le résultat fut inférieur à ceux qu'il avait obtenus en traitant la mère nourrice.

L'emploi du 606 chez la femme enceinte ne présente pas grand'chose de particulier : il a donné vis-à-vis des accidents les mêmes succès que dans les autres cas ; il paraît également bien toléré, nous ne connaissons guère qu'un cas (Bar) où l'injection du 606 ait été suivie d'albuminurie, et encore dans ce cas on ne peut affirmer une relation de cause à effet entre le 606 et l'albuminurie. Sur la marche de la grossesse, le médicament ne paraît

pas avoir grande influence : Lœb a vu une femme enceinte de six mois expulser un fœtus le lendemain de l'injection, mais la femme avoua ensuite qu'elle avait ressenti les premières douleurs auparavant. Glück a vu, dans une grossesse de sept mois, les mouvements du fœtus cesser le lendemain de l'injection : c'est le seul cas fâcheux qu'on ait signalé, à notre connaissance. A ce point de vue de l'action du 606 sur le fœtus in utero, Giraud et Tissier, puis Bar ont signalé deux cas où le fœtus est mort 34 et 36 jours après l'injection ; mais il ne résulte pas de nos observations qu'on puisse attribuer ces décès au 606. Par contre on a vu plusieurs fois une femme syphilitique traitée par le 606 pendant sa grossesse donner naissance à un enfant indemne pour le moment de toute lésion spécifique ; nous-mêmes à la Maison de Secours, avons observé deux cas de ce genre ; 2 femmes ayant contracté la Syphilis l'une peu auparavant par un chancre du sein, l'autre 6 mois après le début de la grossesse par un chancre de la lèvre, ont été traitées par le 606 pendant la grossesse et ont accouché à terme d'enfants sains et vigoureux ; nous avons revu ces enfants trois mois après, ils étaient en parfaite santé et ne présentaient aucun signe de spécificité.

Tels sont rapidement passés en revue, avec quelques exemples, les résultats que donne le 606 dans les divers accidents de la Syphilis. Plusieurs auteurs ont en outre insisté avec raison sur l'action éminemment favorable du 606, sur l'état général des malades ; nous-mêmes en avons été témoin d'une façon pour ainsi dire constante et presque toujours remarquable.

Nous avons eu l'occasion de constater, comme Jacquet, une amélioration surprenante de l'état général chez les

tuberculeux ; nous avons vu des malades arriver au service presque cachectiques avec une Syphilis secondaire et des lésions pulmonaires avancées, quitter le service absolument méconnaissables, après avoir reçu trois ou quatre injections de 606, entremêlées d'un traitement mercuriel. Le remède paraît agir aussi sur l'appétit, sur l'état fonctionnel de divers organes, sur les éliminations. Ainsi pour parler comme Ehlich les propriétés organotropes du sont mises en jeu aussi bien que ses propriétés spirillotropes ; une autre preuve en est d'ailleurs dans ce fait qu'il guérit rapidement des lésions tertiaires qui ne contiennent pas de tréponèmes.

Si l'on voulait résumer en une vue d'ensemble l'action générale du 606, il faudrait mettre au premier plan sa rapidité d'action, rapidité parfois impressionnante, surtout si on la compare aux résultats souvent lents et progressifs des autres traitements. Son activité propre vis-à-vis des manifestations de la Syphilis revêt trois formes principales : le 606 produit une destruction massive et immédiate des spirochètes au niveau des accidents ; il possède une action résolutive très puissante vis-à-vis des infiltrats néoplastiques spécifiques, qui explique la guérison rapide de lésions tertiaires anciennes et étendues ; il stimule enfin très vivement les proliférations épithéliales et les processus cicatriciels. Tous les auteurs ont signalé l'excellence et la rapidité d'action du 606 sur les accidents syphilitiques ; les moins optimistes la trouvent supérieure à celle des préparations mercurielles solubles.

En somme, et pour conclure provisoirement, le 606 se montre entre toutes les mains un merveilleux traitement d'assaut.

On a voulu lui demander plus encore ; on a parlé dès le début et on parle de plus en plus de la stérilisation de la Syphilis, de sa guérison définitive par le 606.

Nous verrons au chapitre suivant ce qu'il advint de ces espérances et ce qu'il faut en penser aujourd'hui. Il nous faut encore auparavant envisager la question sous une autre forme et examiner les résultats du 606 au point de vue sérologique.

Nous n'avons pas ici à définir et à exposer ce qu'est la réaction de Wassermann ; la question est aujourd'hui classique. Nous n'examinerons pas non plus la question de sa valeur diagnostique générale, l'accord est à peu près fait aujourd'hui sur ce point : on admet, d'une façon presque unanime qu'une réaction de Wassermann positive permet d'affirmer la nature syphilitique d'une lésion (réserve faite des cas de lèpre ou de scarlatine récente, antécédents toujours faciles à éliminer) ; lorsqu'une réaction de Wassermann positive ne coïncide pas avec des accidents cliniques, l'accord est moins parfait, mais de plus en plus la grande majorité des auteurs tend à admettre dans ce cas la présence d'une Syphilis latente cliniquement ou plutôt extérieurement, mais pourtant encore en activité et capable de se manifester d'un jour à l'autre par des accidents nouveaux, et cela, que la syphilis du malade soit récente ou déjà vieille. La réaction de Wassermann doit être considérée actuellement, aux points de vue diagnostique, pronostique et thérapeutique comme un symptôme de la Syphilis au même titre que la roséole par exemple ou les plaques muqueuses ; certains auteurs vont jusqu'à dire que c'est le symptôme le plus important ; il y a là une exagération manifeste,

vu la fréquence des cas où l'on trouve des accidents en évolution coïncidant avec une réaction de Wassermann négative, et réciproquement. Son importance pronostique et thérapeutique est d'autant plus grande que c'est parfois le seul symptôme qui résiste au traitement et permet de se rendre compte de l'état d'activité ou de latence de l'infection spécifique. Elle présente son maximum d'intérêt dans les cas de syphilis ignorée du malade, ou oubliée, ou méconnue lors d'accidents antérieurs, dans les cas de lésions tertiaires douteuses où la recherche du tréponème est le plus souvent négative, ou encore dans les cas de manifestations viscérales de la Syphilis débutant insidieusement avec des caractères insuffisamment établis pour faire un diagnostic précoce.

Voici quelle est la marche générale de la réaction de Wassermann dans le cours de la Syphilis (les statistiques et les chiffres qui suivent sont empruntés au livre de Leredde « La stérilisation de la Syphilis », où la question est résumée en un chapitre clair et intéressant.)

Dès le début, lorsqu'apparaît l'accident primaire, la réaction est encore négative ; elle devient seulement positive quelques jours plus tard, de quinze à vingt jours environ avant l'apparition de la roséole ; placée ainsi entre l'évolution de l'accident originel et les premières manifestations de l'infection généralisée, la réaction de Wassermann prend une signification importante, c'est le premier symptôme de généralisation de la Syphilis. D'après les auteurs à qui un outillage, un matériel et un personnel suffisants permettent de pousser à fond ces recherches, la réaction de Wassermann est à ce moment précédée de quelques jours par une autre réaction, basée d'ailleurs

sur les mêmes principes, mais plus délicate et plus sensible, la réaction de Hecht modifiée par Weinberg. On a vu exceptionnellement la réaction de Wassermann devenir positive seulement sept semaines après le début du chancre (Almkvist).

Pendant qu'évoluent la roséole et les accidents de la période secondaire, le Wassermann reste en général positif ; il peut s'éteindre spontanément. Voici les résultats de quelques recherches statistiques faites à ce sujet. Brück, un des créateurs de la réaction avec Wassermann et Neisser, a porté ses recherches sur des séries de malades à toutes périodes de la maladie.

Chez les individus porteurs d'éruptions secondaires, la réaction est pour ainsi dire toujours positive. Dans les cas de syphilis secondaire latente, dans l'intervalle des poussées d'accidents cliniques, la réaction s'est montrée positive dans des proportions variant suivant les séries de 30 à 60 p. 100 des cas. Les malades porteurs de lésions tertiaires limitées ont présenté 37 p. 100 de réactions positives ; et ceux qui portaient des lésions tertiaires étendues 75 p. 100. Dans une série de cas de Syphilis viscérale et nerveuse et de parasyphilis nerveuse, la réaction fut trouvée tantôt nulle, tantôt faible, tantôt forte, suivant la quantité de sérum hémolytique employée ; elle variait en outre d'un jour à l'autre.

Garin et Laurent ont également recherché sur de grandes séries de malades syphilitiques avérés, la réaction de Wassermann ; ils l'ont trouvée positive 78 sur 100 pour l'ensemble de tous leurs syphilitiques en général, 82 p. 100 dans le cours des deux premières années de la maladie, 75 fois p. 100 dans la syphilis tertiaire, 55 p. 100

dans la paralysie générale, 70 p. 100 dans le tabès, 68 p. 100 dans les cas d'aortites et d'anévrysmes de l'aorte, 100 p. 100 enfin chez des malades atteints de dilatation bronchique.

Letulle et Bergeron ont utilisé la réaction de Wassermann pour rechercher la Syphilis latente chez une série de malades atteints de diverses affections, dont quelques-unes considérées comme sans rapport avec la Syphilis ; sur 11 cas d'aortite chronique, ils ont trouvé la réaction positive sept fois, dans les cas d'anévrysme aortique deux fois sur trois, dans la néphrite chronique 6 sur 24, dans le cancer de l'estomac ou de l'intestin 3 sur 3, chez des hémiplégiques 10 fois sur 16 (parmi ces 10 malades, trois seulement étaient des syphilitiques notoires), enfin 2 fois sur 5 chez des tabétiques. Ces auteurs, dans leurs conclusions, déclarent accorder toute confiance à la réaction positive, mais peu de valeur à la réaction négative. Cette dernière conclusion est admise à peu près généralement : Brück a trouvé la réaction négative dans 63 p. 100 des cas de syphilides cutanées tertiaires. On l'a trouvée négative également dans des cas de Syphilis maligne précoce et de Syphilis oculaires et médullaires graves. Le traitement la fait parfois devenir négative sans qu'il y ait la moindre apparence de guérison : au dernier congrès de Dermatologie à Rome, la question fut soulevée incidemment, à propos du traitement par le 606 ; le professeur Gaucher déclara qu'il n'accordait aucune signification à la réaction de Wassermann négative, et qu'il fallait bien se garder de la considérer comme signe de guérison. Finger exprima une opinion identique basée sur ce fait qu'on voit survenir des récidives, des accidents nouveaux

chez des malades dont la réaction demeure négative. D'ailleurs il se trouve encore, surtout en Allemagne, un certain nombre d'auteurs, comme Fischer, Friedländer, qui refusent toute valeur pratique à la réaction, et s'abstiennent de traiter les malades qui sont sans accidents, qu'ils aient ou non un Wassermann positif. Il semble, d'après les faits cliniques, que l'interprétation la plus légitime serait de considérer la disparition de la réaction dans le cours de la syphilis comme l'indice non pas de la disparition du virus, mais de son atténuation, de son affaiblissement actuel momentané ; que d'autre part, la persistance d'un Wassermann positif, après que le traitement a fait disparaître toutes les manifestations cliniques, est l'indice d'une infection latente, actuellement inactive, endormie pour ainsi dire, mais encore redoutable et menaçante, capable de se réveiller d'un moment à l'autre, et contre laquelle on doit par conséquent continuer la lutte : un artifice permet dans certains cas de faire réapparaître la réaction de Wassermann après qu'elle est devenue négative, ou de la faire apparaître chez un malade qu'on a des raisons de soupçonner syphilitique malgré une réaction négative : c'est la « réactivation biologique de la réaction de Wassermann » décrite l'an dernier par Milian et accueillie dans les milieux spéciaux avec une faveur marquée.

Cette méthode consiste à faire au malade en cause un traitement spécifique, par exemple une injection de 606, traitement qui détermine dans la très grande majorité des cas, si le malade est syphilitique, l'apparition brusque d'une réaction positive, totale d'emblée, ordinairement le treizième jour après l'injection ; par la même

méthode, on peut transformer une réaction partielle, faible, douteuse, en une réaction totale. Cette méthode de réactivation, régulièrement pratiquée, abaisse de beaucoup la proportion des réactions négatives au cours de la Syphilis en activité. Lorsque cette méthode nouvelle aura été sanctionnée par quelques années d'expérience et de bons résultats, ce sera certainement un argument de grande valeur pour juger de l'extinction de la Syphilis. Plusieurs médecins l'ont utilisée déjà avec succès pour dépister des Syphilis anciennes et douteuses, des Syphilis héréditaires purement dystrophiques, sans lésions actives.

La réaction de Wassermann devenant un des symptômes de la Syphilis, le 606 devait agir sur elle aussi bien que sur les manifestations cutanées ou muqueuses de cette maladie. De très nombreuses statistiques ont été publiées à ce sujet ; voici les principaux chiffres donnés par les auteurs. Wechselmann a vu le Wassermann devenir négatif en quatre à cinq semaines dans une proportion de 57 p. 100 des cas traités, qui sont au nombre de 1400.

Schreiber et Hoppe, ayant suivi 52 malades pendant 50 jours, virent la réaction devenir négative dans 84 p. 100 des cas, et, quelque temps après, chez 4 autres malades également, dans un délai oscillant entre 4 et 70 jours, ce qui porte la proportion à 72 p. 100.

Michaelis, recherchant la réaction plusieurs semaines après le traitement, l'a trouvée négative 36 fois sur 36 malades examinés.

Iversen a constaté que dans les dix premiers jours qui suivent le traitement, la réaction ne changeait pas mais

qu'elle devenait seulement négative entre le vingtième et le quarantième jour ; il avait observé parfois une augmentation passagère de l'intensité de la réaction aussitôt après le traitement ; ce fait peut être attribué à la réaction de Herxheimer.

Duhot, avec une statistique de 325 malades, conclut que le séro-diagnostic ne devient en général négatif que de la quatrième à la huitième semaine après l'injection, quelquefois même plus tard, la rapidité de sa transformation n'étant pas toujours en rapport avec l'étendue des lésions syphilitiques.

Lange, sur 268 malades traités, a obtenu 153 séro-diagnostic négatifs en quatre à cinq semaines ; le même auteur signale quelques cas d'accidents tertiaires, où la réaction, négative avant le traitement, devient après lui positive ; 97 fois, la réaction, positive avant le traitement, persista telle quelle, sans subir aucune diminution d'intensité pendant les trois semaines d'observation ; chez 34 malades enfin, la réaction positive ne subit du fait du traitement qu'une diminution d'intensité.

Dujardin, observant 175 cas, a trouvé un parallélisme parfait entre la courbe de la réaction de Wassermann et la disparition des signes cliniques.

Ehrlich et Neisser ont déclaré au Congrès de Königsberg qu'ils n'accordaient qu'une confiance très limitée à la disparition du Wassermann pendant le traitement, à cause précisément de ses variations souvent indépendantes des manifestations cliniques. Finger déclare que la séro-réaction se comporte sous l'influence du 606 comme elle se comporte dans le traitement mercuriel, intensif. Polland, sur 28 malades débarrassés de leurs lésions spé-

cifiques par le 606, a obtenu les résultats sérologiques suivants : la réaction de Wassermann, positive avant l'injection, est devenue négative dans 50 p. 100 des cas de Syphilis primaire, 36 p. 100 de Syphilis secondaires, 32 p. 100 dans la Syphilis tertiaire et 40 p. 100 dans la parasymphilis.

Queyrat, dans une statistique portant sur 78 cas de chancres syphilitiques traités par le 606, donne les résultats suivants : 11 malades ont gardé un Wassermann positif et ont eu plus tard des accidents, 16 ont gardé un Wassermann positif et n'ont pas présenté d'accidents nouveaux ; 51 enfin ont vu leur séro-réaction devenir négative et n'ont pas eu de nouvelles manifestations cliniques pendant la durée de l'observation, qui fut de trois à sept mois.

Jeanselme et Touraine, dans une série de cas de Syphilis secondaire traités par le 606, ont vu la réaction de Wasserman devenir négative dans les délais suivants : en moins de 11 jours dans 47 p. 100, et dans moins de 16 jours dans 58 p. 100 des cas ; en outre chez trois malades syphilitiques tertiaires, elle est devenue négative en neuf, onze, et quatorze jours. Ces auteurs ont observé que les délais sont d'autant plus réduits que la dose de 606 est plus élevée. Cette opinion est partagée par Bayet, qui pour obtenir un Wassermann négatif a dû parfois arriver à des doses très élevées.

Sur 77 cas étudiés par Gennerich, et observés pendant huit semaines, 37 réactions devinrent négatives et le restèrent, 40 furent momentanément négatives et redevinrent positives au bout d'une à deux semaines. Sicard et Bloch donnent les résultats suivants : dans 15 cas de paralysie

générale, la réaction est toujours demeurée positive ; sur 19 cas de tabes, elle est restée positive 15 fois. Neisser et Kutznitzsky ont vu la réaction devenir négative dans 40 p. 100 des cas traités ; dans une statistique ultérieure, Neisser ne donne plus que 10 p. 100.

Favento, sur près de 800 cas, a trouvé rarement le Wassermann négatif deux mois après l'injection, de même Bertarelli et Pasini. Il faut dire que ces auteurs, de même que la plupart des auteurs allemands précités, n'avaient fait à leurs malades que une ou deux injections de 606, mais pourtant à des doses le plus souvent élevées. Ehrlich, lorsqu'on lui soumit les premiers résultats de ces recherches, déclara, devant leur discordance parfois énorme, que la réaction de Wassermann ne signifie rien ; plus tard il conseilla, pour obtenir une séro-réaction négative, de faire de nouvelles injections.

Lévy Bing et Duroeux, par le procédé des injections intra-musculaires d'émulsions huileuses, ont obtenu rarement le changement de sens de la réaction. Werther l'a obtenu dans 50 p. 100 des cas traités, mais surtout en associant le mercure au Salvarsan, ou par des injections répétées plusieurs fois. Milian, résumant l'ensemble de ses nombreux travaux, déclare que sur 3000 cas traités il a vu la réaction rester invariablement positive, malgré l'intensité et la répétition du traitement, chez 30 malades seulement, qui d'ailleurs portaient des syphilis cliniquement graves. Plus récemment, avec le néosalvarsan, Schreiber a vu la réaction devenir négative 32 fois sur 97 cas traités, et Stühmer 82 fois sur 122.

Les résultats sérologiques obtenus sont en somme très dissemblables : ils varient suivant les divers auteurs dans

des proportions énormes : pour les uns le 606 aurait une influence rapide et puissante sur la réaction de fixation, on cite jusqu'à 100 p. 100 de réactions négatives ; pour d'autres le résultat est inconstant, variable ou passager ; d'autres enfin accordent au 606 une influence médiocre ou même à peu près nulle sur la déviation du complément. Il semble en tous cas, malgré tant de divergences, que la voie intraveineuse ait donné à cet égard de meilleurs résultats que les autres méthodes, et que les injections répétées fassent disparaître plus vite les réactions positives (Leredde a vu pourtant des cas où sept, huit et même neuf injections n'ont pu y parvenir). Quant à la dose injectée, son influence sur la réaction ne paraît pas régulière. D'ailleurs il est douteux que ces différents points puissent recevoir une solution précise car on ne sait ce que valent en la matière les comparaisons et les généralisations : la qualité des virus, la réceptivité des individus, la formation plus ou moins active d'anticorps, tous ces éléments variables font de la réaction de Wassermann un symptôme autrement difficile à interpréter que l'évolution des signes cliniques. La seule conclusion qui semble permise actuellement est que les résultats sérologiques du traitement par le 606 n'ont pas paru jusqu'à présent, et à beaucoup près, aussi brillants que les résultats cliniques ; nous verrons plus loin qu'ils ne sont pas très supérieurs aux résultats sérologiques obtenus par les traitements mercuriels et ioduré, ou que du moins la supériorité du 606 au point de vue sérologique n'est pas aussi manifeste que lorsqu'il s'agit de la cure immédiate des accidents.

CHAPITRE III

Le traitement abortif de la Syphilis par le 606.

Les cas réinfections.

Il est pourtant un groupe de cas où le 606 a donné parfois, autant du moins qu'on peut en juger jusqu'à présent, des succès complets, tels qu'on en avait rarement observés avec les médications antérieures : nous voulons parler du traitement précoce, du traitement dit « abortif ». Dans les pages précédentes nous avons à dessein laissé de côté cette question, parce que le contrôle de la réaction de Wassermann que nous venons d'exposer, y joue un rôle de tout premier ordre.

Lorsqu'on parle de faire avorter la Syphilis par un traitement quelconque, une première objection se pose, absolument capitale, que nous avons formulée déjà dans les premières pages de ce travail : comment peut-on dire, six mois après le début de la maladie, qu'on l'a fait avorter, puisque cette maladie peut rester vingt, trente, cinquante ans même silencieuse et se réveiller ensuite ? Quel-

ques médecins, dont le nombre, surtout en France, tend à s'accroître chaque jour, semblent passer outre, s'appuyant sur l'absence d'accidents cliniques et surtout sur la persistance d'une réaction de Wassermann négative. Pourtant leur manière de voir est suffisamment combattue par ces trois faits d'expérience, qu'on trouve affirmés à chaque page de la littérature médicale, savoir : les cas de latence très prolongée de la Syphilis, traitée ou non, les changements de sens inattendus, à très longs intervalles, de la réaction de Wassermann, en l'absence du traitement ou malgré lui, enfin l'apparition d'accidents nouveaux alors même que la réaction est restée et reste encore négative. Aussi, à l'encontre de ces auteurs dont nous parlons, et malgré les succès obtenus par eux, par beaucoup d'autres et par nous-mêmes, nous ne croyons pas qu'on puisse légitimement affirmer qu'on a fait avorter la maladie par tel ou tel traitement ; car rien ne prouve que dans dix ans ces malades auxquels on a dit qu'ils étaient guéris ne seront pas des tabétiques, pas même leur réaction négative, encore qu'elle le demeurerait, puisque souvent on trouve chez des parasyphilitiques une réaction négative. Cette réserve capitale étant bien établie, on peut vanter en toute conscience les résultats qu'a donnés le traitement abortif de la Syphilis par le 606. Encore faut-il, parmi ces faits, tenir compte de ces cas auxquels le professeur Audry voulait qu'on réservât le nom de « Syphilis abortive » ; ce sont les cas connus et signalés de tout temps par Fournier, par Rollet, par Gaucher, entre autres, où la maladie semble en quelque sorte fruste, exceptionnellement peu virulente, où le malade, après avoir eu un chancre typique, ne présente plus jamais aucun

accident. On désignerait au contraire sous le nom de « Syphilis avortée », les cas où le traitement semble avoir coupé court à l'évolution clinique normale de l'infection. La Syphilis spontanément abortive est d'ailleurs l'exception, et l'on doit reconnaître que parmi les faits dont nous allons nous occuper, la très grande majorité concernent des cas dont l'évolution habituelle a été momentanément arrêtée par le traitement précoce.

La méthode abortive consiste à traiter un malade avant la généralisation, ou du moins avant qu'apparaissent les signes de généralisation, car ici encore on table sur l'incertain : on n'a pas actuellement de moyen strictement exact de savoir quand se généralise l'infection : Fournier disait que la résection du territoire inoculé faite quelques minutes après le contagement n'empêcherait pas le malade de devenir syphilitique ; d'autres répondent aujourd'hui que la réaction de Wassermann apparaît dès le début de la généralisation ; ce dernier argument n'a peut-être que l'aspect de la vérité, parce qu'on ne sait pas exactement combien de temps mettent à se former les anticorps et les sensibilisatrices spécifiques dans le sérum d'un syphilitique ; en tout cas nous ne sachions pas qu'on ait jamais trouvé de tréponèmes dans le sang, le liquide céphalo-rachidien ou les tissus étrangers au chancre avant l'apparition de la roséole ou les quelques heures qui la précèdent. Le moment idéal pour tenter le traitement abortif est le stade où l'accident initial n'a pas pris encore les caractères macroscopiques du chancre syphilitique ; il y a quelques années encore, lorsqu'un malade, après un rapport suspect, se présentait à son médecin avec une petite érosion d'aspect banal, celui-ci le mettait en observation jusqu'à ce que

cette petite lésion eût revêtu les formes classiques du chancre induré ; aujourd'hui la recherche du tréponème à l'aide de l'ultramicroscope, permet de faire le diagnostic beaucoup plus tôt. Ainsi le lendemain du jour où est apparue l'ébauche d'un accident primaire, on peut diriger contre la maladie un traitement énergique ; malheureusement les malades sont rares qui viennent aussi vite consulter leur médecin, le plus souvent ils viennent avec un chancre déjà vieux de quinze jours : certains auteurs disent que le traitement abortif conserve des chances d'aboutir tant que la réaction de Wassermann est négative, c'est à dire dans les douze à quinze premiers jours après le début du chancre. Milian cite un cas où le traitement, appliqué quelques jours trop tard, a seulement réussi à retarder de neuf mois l'apparition de la roséole, et Malinowsky un autre cas traité dans les mêmes conditions et où fut retardée d'un an l'apparition d'une réaction de Wassermann positive.

Quelques médecins, pour frapper fort du premier coup, comme le voulait Ehrlich, commencent le traitement abortif par une injection de 60 centigrammes, et font deux autres injections à la même dose. A la Maison de Secours, observant la méthode de prudence à laquelle nous devons sans doute de n'avoir jamais eu d'accidents à regretter, nous faisons une première injection de 20 ctg, puis trois autres de 50, 50 et 60 ctg., séparées par des intervalles de trois jours, toujours par voie intraveineuse ; nous avons administré ainsi une dose totale de 2 grammes de Salvarsan en 10 jours ; souvent en outre, comme nous l'expliquerons à la fin de ce travail, nous faisons dans les

intervalles de ce traitement des injections mercurielles solubles.

La plupart des partisans de cette méthode abortive renvoient ensuite les malades sans autre traitement ; quelques-uns les font revenir chaque trois mois, pour leur faire une nouvelle série d'injections de Salvarsan ; d'autres ne font ces nouvelles injections que si la réaction de Wassermann redevient positive. Voici les résultats cliniques et sérologiques que cette méthode abortive a donnés entre les mains de divers auteurs :

Mucha, dans le service de Finger à Vienne, a suivi pendant six mois 26 malades traités à la période primaire par une seule injection de 606 : six seulement sont restés sans accidents secondaires. Knaur, après le même traitement et pendant les mêmes délais d'observation, a vu 5 succès sur 14 cas.

Milian, au congrès de Rome, parle de 6 guérisons certaines sur 10 cas ; à quoi Gaucher répondit qu'il s'agissait sans doute de syphilis avortées spontanément. Nobl, au même congrès, raconte qu'il a appliqué le traitement abortif à 150 malades ; sur ce nombre, très peu sont restés sans accidents, avec une réaction de Wassermann négative ; beaucoup ont présenté des récidives chancriformes « in situ » ; nous consacrerons tout à l'heure quelques pages à ce genre de récidives. Audry, sur 14 cas d'accidents primaires traités par deux injections de 60 centigrammes, a vu deux récidives cliniques et une récidive sérologique, c'est-à-dire le retour au positif de la réaction de Wassermann. Müller a traité 18 malades atteints d'accidents primaires très récents diagnostiqués par la recherche du tréponème : il leur a fait trois injections de 50 à 60 centi-

grammes de Salvarsan, à trois semaines d'intervalle l'une de l'autre ; il a pu suivre ces malades pendant un an, ils n'ont pas eu d'accidents secondaires et leur séro-réaction est toujours restée négative. Trois autres malades qui, au moment du traitement, présentaient déjà une réaction positive, se sont comportés de la même façon.

En mai 1911, à la Société de Dermatologie, on a donné les statistiques suivantes :

Milian : sur 25 malades avec réaction déjà positive au moment du traitement, celle-ci est toujours devenue négative après un délai de 17 à 80 jours après le traitement ; dans 27 p. 100 des cas elle est redevenue ensuite positive ; 2 malades seulement ont eu de la roséole. Il s'agit plutôt là, il est vrai, de traitement précoce que de traitement abortif.

Emery a traité par trois injections de 30, 40 et 50 centigrammes 21 malades porteurs de chancre, avec séro-réaction négative ; après quatre mois d'observation, deux Wassermann étaient redevenus positifs, aucun de ces malades ne portait d'accidents secondaires.

Gennerich, sur 25 cas traités il y a plus de sept mois, n'avait pas encore vu de récurrence clinique, mais deux récurrences sérologiques.

Leredde, en juillet 1911, déclare que dans tous les cas traités par trois injections de 60 centigrammes, lorsque la réaction est encore négative, celle-ci se maintient constamment négative ; en janvier 1912 ses déclarations sont moins optimistes : il reconnaît que cette négativité de la réaction, obtenue par son traitement, n'est pas définitive, et sur 20 cas traités et suivis pendant deux à 10 mois, il n'a pas vu d'accidents secondaires, mais deux petites ré-

cidives chancriformes.

La statistique présentée par Queyrat en janvier 1912 porte sur 72 cas récents traités par 30, 40 et 50 centigrammes de Salvarsan, à 7 jours d'intervalle ; voici le résultat : 51 malades, suivis quelques-uns pendant 5, 6 et 9 mois, la plupart pendant 1 à 3 mois, ont conservé une séro-réaction négative et n'ont pas eu d'accidents secondaires ; deux de ces malades ont des rapports habituels avec leurs femmes : celles-ci ne paraissent pas contaminées, le sérodiagnostic est chez elles négatif. 16 autres malades n'ont pas présenté non plus d'accidents, mais leur réaction est devenue positive ; les 11 derniers enfin ont eu une récurrence à la fois clinique et sérologique.

Nicolas et Moutot en mars 1912 parlent de 40 malades traités dans les mêmes conditions, et qui, observés depuis un an, n'ont pas encore présenté d'accidents secondaires.

Da Silva cite quatre cas identiques suivis pendant dix mois, leur séroréaction est encore négative.

Balzer par contre cite des malades qui se présentaient dans les mêmes conditions pendant un an, et qui ont fait ensuite des accidents nouveaux. Géronne prétend avoir fait avorter la maladie tout à fait au début, avec une seule injection ; von Zeissl également, et il cite à l'appui six cas suivis depuis un an et dix autres depuis six mois. Queyrat a vu encore un malade sans manifestation clinique ni sérologique, qui avait reçu six mois auparavant une injection intraveineuse et une injection intramusculaire de 606 et subi l'extirpation chirurgicale du chancre et du ganglion satellite.

Stern a fait le traitement abortif, par trois injections

de 40 à 60 centigrammes, à quatorze malades : il a pu les suivre pendant une période de 4 à 14 mois ; 8 seulement d'entre eux n'ont présenté aucune récurrence ni clinique ni sérologique .

Sur 64 cas de Gennerich, suivis pendant trois à quinze mois, 8 seulement ont eu des accidents nouveaux.

Nous-mêmes enfin à la Maison de Secours, sous la direction de M. le professeur agrégé Spillmann, avons pu traiter jusqu'à présent d'une façon tout à fait précoce (diagnostic microscopique la plupart du temps) 22 malades ; nous ne faisons entrer dans ce chiffre que ceux qui ont reçu un traitement complet de quatre injections de Salvarsan ou de néosalvarsan.

La plupart de ces malades sont revenus nous voir plusieurs fois depuis ; des autres nous avons eu dernièrement encore des nouvelles ; deux seulement sont complètement perdus de vue. Nous tablerons donc sur vingt observations : sur ces vingt traitements, huit ont été faits il y a plus de huit mois, huit depuis plus de cinq mois, les quatre autres sont plus récents. Parmi ces malades, 16 portaient des chancres âgés de moins de dix jours, trois des chancres de quinze à dix-huit jours ; une femme enfin avait un chancre du col utérin dont le début remontait à quatre semaines ; aucun d'eux ne présentait des signes cliniques de généralisation. Le résultat immédiat a été excellent dans tous les cas : tous ces malades nous ont quittés à la fin de leur traitement sans avoir présenté aucun des symptômes de la Syphilis secondaire ; tous ont bien supporté le 606 ; un seul, dont le chancre datait de quinze jours, et s'accompagnait de polyadénite inguinale, a eu 39°,2 de température après

l'injection : c'est précisément celui-là qui a présenté une récédive ; il avait reçu du 15 au 30 juin quatre injections de néosalvarsan, trois grammes en tout ; il avait quitté le service en état de guérison apparente ; nous lui avions recommandé de revenir régulièrement pour recevoir une série de piqûres d'huile grise, il a négligé de le faire : et le 16 octobre il s'est de nouveau présenté à la consultation portant des plaques muqueuses sur les lèvres depuis huit jours ; il n'avait pas d'autres accidents, la cicatrice du chancre ne présentait rien de particulier, l'adénopathie inguinale existait encore, il n'y avait pas trace de roséole, pas de papules sur le corps. Nous lui avons fait alors une série d'injections de biiodure de mercure qui n'est pas terminée actuellement, et qui d'ailleurs ne l'empêche pas d'avoir de nouvelles plaques muqueuses : en somme échec complet. Ce cas est d'ailleurs le seul et notre statistique se résume en ceci : sur vingt cas de traitement abortif dont seize remontent à plus de cinq mois, dix-neuf sont restés jusqu'à présent sans récédives ; et parmi eux, sur seize malades dont le chancre n'avait pas dix jours, tous sont encore actuellement sans accidents secondaires ; ajoutons dès maintenant qu'à tous nous avons conseillé très énergiquement de suivre un traitement mercuriel régulier ; la plupart ont suivi ce conseil.

Le même traitement nous a donné d'aussi bons résultats dans trois cas où le chancre était plus ancien et accompagné d'une roséole au début : ces malades ont pu être suivis l'un deux mois, l'autre six mois, ils ne présentaient aucun accident nouveau à ce moment ; le troisième habite Nancy, nous le rencontrons presque jour-

nellement : venu à la Maison de Secours le 15 novembre 1911 avec un chancre double, infecté, et quelques taches de roséole il a reçu à ce moment trois injections de Salvarsan de 30 centigrammes seulement, suivies chacune d'une violente réaction thermique (40°,1) et générale, entremêlées de 14 piqûres de biiodure ; depuis lors il a reçu deux séries de huit injections d'huile grise, et le 20 novembre 1912 il est encore sans accidents.

Peut-on se flatter dans tous ces cas d'avoir fait avorter la maladie ? Nous ne le croyons pas, et provisoirement l'on doit se contenter de dire qu'on a suspendu son évolution actuelle ; peut-être l'avons-nous seulement retardée, peut-être l'avons-nous vraiment guérie, stérilisée : le temps seul jugera. Un exemple encore nous revient en mémoire cité récemment par Broq : un malade traité énergiquement par le mercure et dont on pouvait croire la Syphilis avortée, puisqu'elle était restée complètement silencieuse pendant sept ans, est devenu brusquement tabétique la huitième année : rien ne prouve que pareil sort n'attend pas nos Syphilis avortées d'aujourd'hui et de demain.

Un argument, qui peut paraître au premier chef irrésistible, sert actuellement de tremplin aux protagonistes du traitement abortif : il s'agit des cas de « réinfection syphilitique », c'est-à-dire de nouveaux chancres apparus chez des malades guéris d'une première syphilis par le 606 ; depuis quelque temps il ne se passe presque pas de semaine qui n'en voie publier de nouveaux. Voici, à titre d'exemple, un de ces cas, choisi parmi cent qui paraissent les moins irréprochables.

OBSERVATION XIII

**Réinfection syphilitique chez une malade
guérie par le Salvarsan.**

(*Jeanselme et Vernes. Soc. fr. de Dermatologie, 9 novembre 1911*).

Une jeune femme de 22 ans, Germaine V..., mariée et enceinte de cinq mois, entre à l'hôpital Broca, le 14 juin 1911.

Depuis trois semaines environ, cette malade est couverte d'une éruption secondaire papuleuse, qui actuellement est très abondante et remonte jusqu'au cou. Le Wassermann est positif.

16 juin. — Injection intraveineuse de 0 gr. 20 de Salvarsan. La réaction générale a été à peine appréciable.

Les jours suivants, la malade n'a pas de pertes sanguines. Les bruits du cœur du fœtus restent normaux.

21 juin. — Deuxième injection intraveineuse de 0 gr. 33 de Salvarsan. La réaction a été insignifiante.

26 juin. — L'éruption de syphilides papuleuses a disparu.

28 juin. — Troisième injection intraveineuse de 0 gr. 40 de Salvarsan. Le lendemain, la malade a des maux de tête, de la diarrhée et de la rachialgie.

1^{er} juillet. — Les bruits du cœur fœtal sont toujours bons.

5 juillet. — Quatrième injection intraveineuse de 0 gr. 40 de Salvarsan.

20 juillet. — La grossesse suit son cours sans incident. Wassermann atténué (H6).

17 août. — Le Wassermann tend à baisser (H7).

15 septembre. — Il est complètement négatif (H8).

21 septembre. — La malade accouche, à huit mois et quelques jours d'un enfant dont le poids est de 2 kg. 520. Le placenta pesait 520 grammes.

4 octobre. — L'enfant est sain en apparence ; il ne présente pas de pemphigus.

9 octobre. — La malade a remarqué, la veille de son accouchement, une petite érosion sur le versant interne de la grande lèvre gauche à sa partie supérieure. Cette lésion a grandi lentement, sans douleurs, et présente aujourd'hui l'aspect suivant :

Ulcération superficielle, en forme de cupule, sensiblement ronde, de la dimension d'une pièce de cinquante centimes, légèrement excavée en godet de couleur rouge vif en certains points, couverte d'un enduit grisâtre en d'autres. Cette ulcération est exhaussée sur un disque induré et circonscrite par un bord en forme de talus. La consistance est parcheminée, l'indolence est absolue, la sécrétion est séreuse et peu abondante. Il existe un ganglion du volume d'une noisette à la partie interne de chaque aîne. Il n'y a pas de plaques muqueuses buccales ou ano-vulvaires, pas de roséole, pas de céphalée, bref aucun accident de la période secondaire.

Un Wassermann pratiqué le 6 octobre donne la teinte H6.

12 octobre. — A l'ultra-microscope, on constate la présence de nombreux tréponèmes dans l'ulcération.

20 octobre. — Wassermann entièrement positif (H0).

11 novembre. — La malade se plaint de maux de tête depuis quelques jours. Nous remarquons aujourd'hui une éruption discrète d'une vingtaine de taches de couleur rose tendre, faisant un léger relief ; cette roséole papuleuse est disséminée sur la racine des cuisses, les flancs, l'abdomen et remonte jusqu'à la hauteur des seins. Quelques éléments occupent même une des aréoles. Nous conseillons à cette femme de sevrer immédiatement son enfant.

Or, c'est le mari qui a contaminé sa femme. A l'hôpital Ricord, on a reconnu sur lui un chancre induré au mois de janvier dernier. Puis, à diverses reprises, apparurent des poussées très abondantes de roséole. Entre temps survinrent des plaques muqueuses à l'ombilic, à la gorge, aux commissures labiales.

Le 16 août, il lui fut fait une première injection intraveineuse de 0 gr. 40 de 606, et le 23 du même mois une deuxième injection intraveineuse de 0 gr. 50.

Les occupations du malade l'obligent à vivre la plupart du temps assez loin de Paris. Il est chauffeur d'automobile de maître. Pour cette raison, il dut nous quitter avant la fin de son traitement.

Or, la malade nous affirme qu'exactement vingt à vingt-et-un jours avant l'apparition du chancre de réinfection, son mari est venu passer une nuit au domicile conjugal, et qu'il

présentait encore à ce moment des plaques muqueuses.

Pour divers motifs, il nous semble impossible de mettre en doute la réalité de la réinfection, dans le cas présent. Non seulement l'aspect de la lésion est bien celui d'un accident primaire, mais de plus les tréponèmes y sont nombreux comme dans un chancre et le Wassermann présente la courbe spéciale d'ascension que nous avons l'habitude d'observer au début d'une syphilis, c'est-à-dire que la réaction n'est devenue positive que plusieurs jours après l'apparition du chancre. Enfin nous avons assisté à une seconde roséole, c'est donc le cycle complet de la syphilis se déroulant pour la seconde fois.

Nous avons trouvé, en parcourant une littérature considérable, une trentaine de cas analogues à celui-là. Voici, schématiquement, résumés en quelques mots, ceux que leurs auteurs considèrent et publient comme des réinfections vraies.

1. — Chancre datant de 1 mois $\frac{1}{2}$, et roséole. Une seule injection de 606 : guérison des accidents. Wassermann négatif. 1 mois plus tard nouveau chancre, bourré de tréponèmes. (Salmon.)

2. — En novembre 1906, chancre récent, avec W d'abord négatif, puis positif. 1 injection de 606 redonne un Wassermann négatif. En septembre 1911, nouveau chancre, suivi de roséole. (Klausner.)

3. — En janvier 1911 chancre avec tréponèmes ; 3 injections de 606 ; guérison du chancre, W—. En juin 1911 deux nouveaux chancres, avec tréponèmes, adénopathie caractéristique, W+, suivi de roséole. (Krefting.)

4. — Huit mois après la guérison d'accidents secondaires par le 606, un individu rattrape un nouveau chancre avec la même femme. (Milian.)

5. — Un homme de 40 ans, syphilitique depuis 19 ans, traité au début régulièrement par ces frictions pendant 4 ans, présente encore un Wassermann positif ; on lui fait 2 injections de 606 à 50 et 60 centigrammes. 18 jours après la dernière, il présente un chancre de frein avec tréponèmes, lequel cède

à une nouvelle injection de 606 accompagnée d'un traitement à l'Asurol. (Melin.)

6. — En juillet 1911 ; chancre de gland. En septembre : accidents secondaires, W+. En octobre 2 injections de 606 à 60 centigrammes et 3 injections de Calomel : W+. Le 3 mars 1912 : chancre de la lèvre inférieure, typique, avec tréponèmes, ganglion, W— devient+ le 22 mars. Salvarsan 60 centigrammes. 2 mai : W—. (Stümpke.)

7. — Syphilis secondaires guéris par 3 injections 606 et 20 piqûres de Biiodure. 4 mois plus tard, chancre de la fourchette, avec tréponèmes, W+, mais roséole. La structure histologique laisse des doutes sur l'authenticité du chancre. (Brocq et Fernet.)

8. — Chancre récent traité par 30, 40, 50 centigrammes de 606 et 12 injections intraveineuses de cyanure de mercure. 2 mois plus tard : nouveau chancre, roséole, W+. (Idem.)

9. — Chancre récent traité par 40, 40, 60, et 60 centigrammes de 606 ; guérison, W—. 2 mois après l'individu présente un nouveau chancre dont le siège répond exactement à un chancre syphilitique que porte actuellement sa femme. (Milian.)

10. — Syphilis secondaire : 30, 50, 50, 60 centigrammes de 606, guérison, W— ; 5 mois plus tard W+ ; 1 mois plus tard : nouveau chancre qui dure seulement 8 jours, W+. (Milian.)

11. — Syphilis tertiaire : Salvarsan 30, 40, 50, 50 centigrammes. 3 mois plus tard : chancre typique, à la suite d'un rapport suspect, W++ (Milian.)

12. — Chancre récent, traité par 2 injections de Salvarsan et 40 injections de benzoate de mercure ; l'adénopathie ne disparaît pas. 6 mois plus tard, nouveau chancre. (Jeanselme et Vernes.)

13. — Des mêmes auteurs, le cas de l'observation XIII, cité page 99.

14. — Chancre double traité par 2 injections de 606. 2 mois après, nouveau chancre, contracté avec la même femme. (Queyrat.)

15. — Chancre récent, traité par l'excision et une injection de Salvarsan de 60 centigrammes. 3 mois après, dans une autre région, nouveau chancre, contenant des tréponèmes. (Geyer.)

16. — Chancre très récent, diagnostiqué par le microscope,

W— : Salvarsan 60 centigrammes, répété 3 fois ; W— persistant. 6 mois plus tard, nouveau chancre. (Küfing.)

Ces cas, schématiquement analysés ci-dessus, ont tous été publiés sous l'étiquette de « réinfection syphilitique » et la plupart de leurs auteurs en concluent que le premier traitement arsenical avait stérilisé et guéri complètement la maladie.

L'étendue de notre sujet ne nous permet pas de reproduire « in extenso » et d'analyser en détail les seize observations ; une analyse rigoureuse trouverait, croyons-nous, dans un certain nombre d'entre elles, un ou plusieurs points faibles, douteux, capables d'amoindrir beaucoup leur signification théorique. Quelques-uns même ne résistent pas au premier examen : ainsi dans le deuxième cas de Milian, n° 10 de notre liste, le chancre de réinfection, coexistant avec une réaction de Wassermann positive depuis un mois, et ne durant lui-même que huit jours, n'est certainement qu'un pseudo-chancre, une récurrence chancriforme comme on en a signalé de tout temps et comme on en voit fréquemment. De nombreux faits, semblables sur bien des points aux précédents, ont été publiés, mais sans que leurs auteurs affirmassent qu'il s'agissait de réinfections ; et leur réserve fut parfois justifiée par l'évolution ultérieure des lésions.

Ainsi Ravaut rapporte le cas suivant : en mars 1911, un malade présente des syphilides ulcéreuses qu'on traite par trois injections de 60 centigrammes de Salvarsan. En juin 1912, apparaît une lésion chancriforme du gland, accompagnée d'adénopathie inguinale ; cette lésion ne renferme pas de tréponèmes ; au bout de 47 jours d'obser-

vation, comme il n'y a pas encore d'accidents secondaires nouveaux, on renvoie le malade. Le même revient encore 30, puis 40 jours plus tard, avec deux nouveaux accidents chancriformes.

Thibierge, le même jour, a signalé cet autre fait : un chancre phagédénique est traité par trois injections de 606. Deux mois après, à la même place, apparaît un accident absolument semblable, mais qui ne renferme pas de tréponèmes. La recherche et le contrôle des faits et gestes du malade prouvent qu'il n'a pas pu y avoir de contagion, ni par conséquent de réinfection.

Heim cite le cas d'un homme syphilitique depuis 5 mois, qui reçoit une injection de 60 centigrammes de Salvarsan. Quatorze jours plus tard apparaît une lésion chancriforme, qui guérit spontanément, sans traitement, en huit jours ; l'auteur rapporte encore deux cas identiques observés par Thalmann et par Bettmann. Nobl, au congrès de Rome, dit que dans sa pratique du traitement abortif, il a observé souvent des récidives chancriformes ; et Finger, résumant la discussion qui s'était élevée sur ce point, déclare que la majorité des cas de réinfection venus à sa connaissance ne sont que des récidives chancriformes.

Hoffmann raconte encore à ce propos une piquante erreur de diagnostic : un carcilôme au début pris pendant un mois pour un chancre de réinfection, chez un syphilitique traité précédemment par le 606.

Nous-mêmes, à la Maison de Secours, avons vu deux malades qui présentaient des accidents chancriformes, l'un après traitement par le 606, l'autre après traitement mercuriel ; voici leur histoire.

OBSERVATION^e XIV

(INÉDITE, PERSONNELLE)

**Récidive chançriforme chez un malade
traité par le Salvarsan**

Lucien V... 39 ans, menuisier, a contracté la Syphilis au mois d'août 1911. Il fut traité dès le début, et reçut 38 injections de biiodure de mercure à 2 centigrammes, en l'espace de 4 mois. Le 3 février 1912, il se présente à la Maison de Secours avec une roséole étendue, très marquée, légèrement papuleuse ; il porte en outre sur les lèvres et sur les piliers du voile du palais un grand nombre de plaques muqueuses.

Le 5 février, il reçoit une injection de 30 centigrammes de Salvarsan ; pas de phénomènes réactionnels.

Le 8, la roséole est très atténuée, il n'y a plus de plaques muqueuses.

Le 10 février, nouvelle injection de Salvarsan. La roséole disparaît complètement le lendemain.

Le malade a reçu en outre 9 injections quotidiennes de biiodure de mercure, et le 12 février il quitte le service.

Le 27 juin, cet homme revint nous voir : il porte depuis 4 jours sur le prépuce une lésion absolument chançriforme, ronde, surélevée, très dure, cartonnée, indolore, accompagnée d'une adénopathie bi-inguinale qui présente les caractères habituels de l'adénopathie chancreuse. Il n'y a pas de tréponèmes dans la sérosité de cette lésion. Nous nous demandions au premier abord s'il ne s'agissait pas d'un chancre vrai, de réinfection, quand, examinant la bouche de cet homme, nous y avons trouvé des plaques muqueuses en quantité.

Nous l'avons soumis alors au traitement mercuriel par l'huile grise, et cet accident chançriforme n'a disparu qu'après la 6^e injection.

Voici un autre cas tout à fait récent, sur lequel nous n'avons pu prendre que quelques mots rapides.

OBSERVATION XVI

(INÉDITE)

**Accident chancriforme chez un syphilitique
soumis depuis 35 ans au traitement mercuriel**

Z..., 28 ans, voyageur, a contracté la Syphilis il y a 3 ans, par un chancre du gland, suivi de roséole, puis de plaques muqueuses. Il fut traité dès le début par des injections d'huile grise et des frictions mercurielles ; ce traitement fut suivi très régulièrement, le malade reçut en 2 ans $\frac{1}{2}$, 12 séries de 6 piqûres d'huile grise ; avec l'autorisation de son médecin, il s'est marié il y a 4 mois.

Le 27 novembre 1912, cet homme se présente à la consultation de M. le professeur agrégé Spillmann, portant une ulcération en voilet du sillon balano-préputial, absolument typique, indurée, à bords surélevés et arrondis, cartilagineuse, grande comme une pièce de 1 franc, indolore, relativement assez épaisse, accompagnée de l'adénopathie chancreuse classique : en somme tous les caractères du chancre syphilitique. C'est en effet ce diagnostic qui semblait s'imposer au premier abord : mais en procédant à l'examen complet du malade, on trouve sur les lèvres 2 petites plaques muqueuses, et sur l'avant-bras gauche 2 syphilides papuleuses circonscrites absolument typiques datant de 15 jours, présentant tous les caractères d'une lésion secondotertiaire. Le malade est donc en pleine évolution de sa première syphilis, et la lésion génitale ne peut être qu'une gomme chancriforme.

Le 27 novembre et le 3 décembre, ce malade reçoit 2 injections de 45 et 75 centigrammes de Néosalvarsan, parfaitement tolérées. Le 13 décembre, l'accident génital est réduit des trois quarts, et les lésions cutanées complètement affaissées ; il reçoit encore une injection, de 90 centigrammes.

Liepschitz dit avoir observé par deux fois une évolution très curieuse : un chancre induré, traité par le mercure, suivi à quelques mois de distance d'un nouveau chancre à la même place, tous deux suivis de roséole et d'accidents secondaires.

Les accidents chancriformes sont nombreux, beaucoup d'auteurs en ont signalé. On connaissait déjà, bien avant l'apparition du 606, les papules secondaires chancriformes, les gommes chancriformes, le chancre « redux » de Fournier, et bon nombre des cas dont nous nous occupons rentrent dans ces groupes. Pourtant ce ne sont pas là des manifestations banales, habituelles, normales pour ainsi dire de la Syphilis, et on a cherché à expliquer leur production par une pathogénie spéciale, en rapport avec le traitement. Voici l'explication proposée par Desnœux et Dujardin : cette violente réaction locale traduirait une nouvelle attaque du parasite sur un point de l'organisme « dont les modifications infectieuses spéciales ont été annihilées par le médicament, et qui réagit comme si l'organisme était vierge de tréponèmes », autrement dit réinfection territoriale, et récurrence spécifique sur ce terrain, autrefois immunisé par le fait de l'infection générale, mais ensuite presque totalement stérilisé par un traitement énergique. Un fait donne à cette théorie quelque vraisemblance, c'est que les accidents chancriformes se rencontrent exclusivement chez des malades qui ont subi un traitement énergique, et surtout le traitement abortif.

Heim donne une explication toute différente : les tréponèmes, pourchassés par le traitement, se réfugient sur un seul point de l'organisme qui réagirait alors fortement.

Friboes considère ces pseudo-chancres comme des accidents secondaires isolés, comme des foyers de spirochètes, qui, en quelque sorte encapsulés, ont échappé à l'action du traitement, et se mettent à repulluler dès la disparition de l'immunité générale due à ce traitement ; il cite à l'appui de cette manière de voir quatre observations de pseu-

do-chancres pendant le cours de la Syphilis secondaire.

Mais à côté de ces récidives et accidents chancriformes, il y a des cas de réinfection indéniables. Ainsi la malade de Jeanselme (Observation XIV) paraît bien, avec cette contagion si précise, avoir contracté la Syphilis une deuxième fois. Le cas de Stümpke (6), le deuxième cas de Milian (10), celui de Küfting (16) paraissent susceptibles de la même interprétation. Pourtant c'était un dogme consacré que la Syphilis ne peut être contractée deux fois par un même individu ; « on ne l'attrape qu'une fois », disent avec Fournier la plupart des syphiligraphes.

Audry, dans un article tout récent, déclare qu'il n'a jamais observé de réinoculation syphilitique, et rappelle que Fournier non plus, dans son expérience colossale de la Syphilis, n'en a jamais vu. L'auteur fait suivre cette simple remarque d'une observation bien typique d'accident chancriforme, qui, sans la quasi-certitude d'une contagion impossible, eût été pris pour un chancre de réinfection. L'intérêt de cette observation nous oblige à la reproduire « in extenso ».

OBSERVATION XVII

Sur une singulière récidive de syphilis : récidive « ab initio »

(Aubry. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* (avril 1192).

Y..., boucher, 30 ans, sans antécédents héréditaires, a eu une première blennorrhagie grave ayant duré 6 mois, et accompagnée d'arthrites du genou et de la tibio-tarsienne droite qui ont persisté 4 mois.

A 23 ans, seconde blennorrhagie, également grave, également compliquée de polyarthrites récidivantes et d'iritis. Depuis ce moment, le malade n'a pas constaté d'accidents uré-

traux nets. Mais, sans cesse, il a présenté des accidents articulaires.

Il y a 3 ans, chancre syphilitique, suivi d'accidents secondaires sur la peau et les muqueuses. Le malade a subi un traitement hydrargyrique. Les dernières manifestations cutanées ne remontent qu'à un an, et ont laissé en divers points des traces bien caractérisées sous forme de cicatrices superficielles, gaufrées, en plaques légèrement atrophiques. En même temps, depuis 18 mois environ, sans nouveaux accidents du côté de l'urètre, les manifestations articulaires ont récidivé et se sont généralisées. L'homme était dans un état assez misérable, à peu près complètement immobilisé, et n'avait pas eu de coït depuis plus de 18 mois, quand il vit se produire des accidents étranges.

Exactement au niveau de la cicatrice du chancre, une induration se reproduisit progressivement ; puis après peu de jours, il présente une éruption érythémateuse généralisée sans prurit, ni douleur.

Il entra à la clinique le 4 octobre, dans l'état suivant :

C'est un homme assez gros, intelligent, à peu près complètement impotent. Ankylose complète, très douloureuse, des deux hanches ; arthrite d'intensité moyenne du genou droit, de la tibio-tarsienne du même côté ; genou gauche raide et sensible. Toute la colonne vertébrale est raide ; il n'y a pas probablement ankylose vraie ; mais seule la tête se meut un peu sur les dernières cervicales. La marche est impossible ; le malade ne peut ni se relever ni même se retourner seul dans son lit.

Rien au cœur ni dans les urines.

Dans le sillon balano-préputial à droite, induration circonscrite, dure, exactement semblable à celle du chancre le plus typique de suite après son épidermisation ; elle est large comme un pois, plate, dure, mince, mobile sur la profondeur.

Pas de lymphite ; aucune trace d'urétrite.

Adénopathie inguinale droite insignifiante mais réelle.

Le raclage énergique du néo-chancre a donné une sérosité, où l'on a vu des spirochètes rares mais nets à l'ultra-microscope.

Sur le tégument des bras et des flancs, nombreuses taches cicatricielles, ou plutôt atrophiques. En outre, soit au voisi-

nage de ces taches, sur les flancs, soit sur le reste du tégument de tout le tronc, roséole absolument bien caractérisée, d'aspect vulgaire, avec en quelques points, l'aspect « piqueté ».

Wassermann positif (Dr. Pellier).

Le 10 octobre, 0,60 d'arséno benzol Billon en injection intra-veineuse, sans autre réaction que des vomissements. Trois jours plus tard, la roséole pâlit un peu. Le 15, les élevures s'affaissent, l'induration préputiale diminue faiblement. Fric-tions mercurielles qui provoquent un peu d'érythème local, et qu'on dut remplacer par des injections d'huile grise.

Le 22 octobre, la roséole a diminué mais persiste ainsi que l'induration. Nouvelle injection intra-veineuse de 0,60 d'arséno-benzol.

Le malade accuse une amélioration sensible du côté des jointures ; toutes les douleurs ont disparu ; le malade se retourne dans son lit, en sort ; il marche, monte les escaliers ; il se déclare notablement soulagé, bien que sa colonne vertébrale reste raide et que ses deux hanches soient toujours immobilisées.

Ce n'est que le vingt-quatrième jour après le début du traitement que la roséole a disparu. L'induration était sensiblement réduite, mais pas encore effacée, au bout d'un mois, quand le malade quitta le service notablement amélioré.

Pinard, dans un travail très important et très documenté sur l'immunité dans la Syphilis (thèse de Paris 1910), étudie la superinfection et la réinfection syphilitiques et donne entre autres les conclusions suivantes : « Pendant l'évolution de la Syphilis, l'immunité est loin d'être toujours absolue... Pendant la période secondaire, les accidents de réinoculation sont très difficiles à obtenir et en tout cas insignifiants, ressemblant à de minimes maculo-papules. Il est possible de déterminer expérimentalement des lésions de réinfection, ou plutôt de superinfection chez les tertiaires ; les accidents obtenus sont importants, présentent un aspect typique de lésion tertiaire... Des accidents de superinfection peuvent s'ob-

server en clinique de même que l'expérimentation peut les reproduire. Ils peuvent être dus à des auto ou à des hétéro-inoculations... Pendant la période tertiaire, certaines syphilides chançriformes génitales, absolument impossibles à différencier cliniquement des spontanées, peuvent dépendre d'une seconde infection. Ces cas sont en clinique plus fréquents qu'on ne le croyait jusqu'alors. On peut aussi observer de véritables réinfections syphilitiques, avec une seconde Syphilis, avec accidents secondaires plus ou moins complets.... Le traitement mercuriel précoce, intensif et prolongé, contribue à la disparition de l'immunité.... Les accidents de superinfection sont non seulement possibles, mais plus fréquents qu'on ne le pense... Il en existe des exemples indiscutables. » Dans le cours de son travail, Pinard donne quinze observations dont trois inédites, de réinfection qui paraissent certaines. Parmi ces 15 observations, deux sont empruntées à Diday, une autre a été contrôlée et approuvée par Diday et Ricord.

Il ne faudrait pas croire, en effet, comme beaucoup le croient certainement à cause de la publicité faite autour de ces cas, que les réinfections syphilitiques sont devenues possibles depuis l'avènement du 606. La thèse de Pinard, sur ce sujet, a été faite avant l'apparition de ce médicament. En parcourant la littérature spéciale de ces vingt dernières années, nous avons trouvé un grand nombre de cas publiés de réinfection syphilitique, chez des malades traités antérieurement par le mercure. Des recherches minutieuses en trouveraient, croyons-nous, près d'une centaine d'observations publiées avant l'apparition du 606. Hutchinson, au congrès de Londres, en

1896, déclare en connaître 52 cas, dont 32 lui paraissent absolument authentiques et indiscutables. En voici quelques autres, schématiquement résumés.

Pospelow, en 1892, voit un nouveau chancre chez un malade traité par lui-même huit ans auparavant pour un premier chancre.

Brocq en 1898 observe un chancre induré typique suivi de roséole, chez un malade traité par Fournier depuis quatre ans.

Du Castel soigne en décembre 1897 un malade qui porte un chancre en volet typique, avec ganglion et roséole. Du Castel fait contrôler son diagnostic par Fournier ; puis recherchant dans ses observations antérieures, il trouve qu'il a déjà lui-même, dans le même service hospitalier, soigné ce malade à plusieurs reprises : en 1892 pour un chancre, des syphilides papulo-érosives, et des plaques muqueuses, en 1896 pour de l'iritis spécifique, qui a guéri par des frictions mercurielles.

Koller, en 1898, soigne un chancre induré typique avec adénopathie, et suivi de roséole, chez un malade déjà traité par Lassar en 1894 pour les mêmes symptômes et en 1895 pour des accidents secondaires ; le traitement avait consisté en sublimé et iodure de potassium à l'intérieur, et frictions mercurielles.

Tarnowsky, en 1897, déclare qu'il en possède personnellement sept cas sur 40.000 observations de Syphilis.

Speransky voit, en mars 1898, un chancre induré typique, chez un malade traité régulièrement de 1894 à 1896 par Pospelow pour une première Syphilis.

Oustinoff voit en janvier 1898 un chancre induré typique, survenu trois semaines après un coït suspect, et

bientôt suivi de roséole et de syphilides plantaires, chez un malade traité par Pospelow en 1890 pour un chancre, et en 1891 pour une ulcération gommeuse de l'amygdale.

Borowsky est consulté le 25 août 1889 par un officier qui porte un chancre du gland, bientôt suivi de roséole ; il prescrit un traitement précoce et énergique, sublimé, biioduré et frictions ; en février 1890, il y a guérison apparente, il ne survient plus d'accidents ; on continue néanmoins le traitement à titre préventif, jusqu'en janvier 1894. En janvier 1897, ce même officier revient consulter Borowsky pour un chancre du prépuce, apparu 15 jours après un coït suspect ; ce chancre est bientôt suivi d'adénopathie inguinale, de roséole et de plaques muqueuses.

Tzektanovitch voit un chancre du gland survenir chez un soldat qu'il soigne pour des accidents tertiaires. Il s'agirait ici de superinfection dans le cours de la maladie.

Lenglet et Sourdeau (1909) observent un chancre de réinfection, survenu vingt jours après la contamination soupçonnée, chez un malade syphilitique depuis dix ans.

Spagolla observe en janvier 1899 un chancre induré avec polyadénite et roséole chez un malade qui avait reçu 150 injections de sublimé pour un accident identique survenu en janvier 1894.

Marshall voit un chancre de réinfection chez un homme traité depuis deux ans et demi pour la Syphilis.

Selenew cite deux cas analogues : chancre en 1905, non traité, suivi d'un second chancre en 1909. Dans le second cas, chancre et accidents secondaires en 1905, traité par le mercure et l'iodure ; nouveau chancre, puis

roséole, en 1909.

Hudelo, lorsqu'on publia les premiers faits de ce genre attribués au 606, déclara qu'il avait vu déjà un grand nombre de cas de réinfection, même au cours de la première année de la Syphilis.

Milian cite un cas certain de réinfection après 4 ans.

Sainz de Aja voit en 1911 un chancre typique avec tréponèmes, suivi d'accidents secondaires chez un malade traité par du salicylate de mercure en 1906 pour un chancre et en 1908 pour des accidents secondaires.

Pour clore cette liste, citons un cas récent de Bering : un malade qui présentait un chancre induré reçoit 12 injections d'huile grise ; il n'a plus d'accidents et sa réaction de Wassermann est négative, il paraît guéri : mais au début, il a communiqué la Syphilis à sa femme. 13 mois après la fin du traitement, à la suite de rapports avec sa femme, qui porte en effet des accidents secondaires, il voit apparaître un nouveau chancre ; ce chancre contient des tréponèmes, la réaction de Wassermann est positive, et quelques jours plus tard, apparaît une roséole.

Parmi cette série de cas présentés comme des réinfections, il en est certainement qui ne sont que des récidi-
ves. D'autres sont des faits de superinfection ; considérés au point de vue de la pathologie générale de la Syphilis, de l'immunité, de la réinoculabilité, les cas de superinfection ne présentent pas un moindre intérêt que les cas de réinfection : mais au point de vue des résultats thérapeutiques, et au point de vue particulier qui nous occupe de la stérilisation de la Syphilis en évolution par le mercure, il n'en est pas ainsi ; car la possibilité

d'une superinfection au cours d'une Syphilis en évolution ne prouve rien, ou peu de chose au sujet de l'efficacité du traitement dirigé contre cette Syphilis. La réinfection proprement dite, vise le cas d'un malade qui contracte une deuxième Syphilis alors que la première n'est plus en évolution, paraît stérilisée, guérie en un mot. D'ailleurs, si l'on veut aller au fond des choses, on peut nier la réinfection, en disant que la Syphilis, avec son évolution si capricieuse, si inconstante, si imprévue, n'est guérie qu'en apparence, et que tous ces cas sont des superinfections. Ce point de vue est celui de Finger, et d'autres, qui admettent les réinfections au cours de la Syphilis. En un mot, il ne paraît pas possible, avec les arguments dont on dispose actuellement, de solutionner théoriquement la question.

Au point de vue pratique, il en demeure ceci : parmi les cas que nous avons énumérés dans ces quelques pages, le plus grand nombre peuvent être considérés pratiquement comme des réinfections syphilitiques vraies. Considérés comme tels, ils ne prouvent pas encore grand'chose en faveur du traitement, d'abord parce qu'ils sont en somme très peu nombreux, eu égard au nombre considérable des Syphilis qui s'éteignent spontanément, comme l'ont affirmé presque tous les syphiligraphes, Fournier, Hutchinson, Finger entre autres ; ensuite parce que la réinfection ne nécessite pas la guérison de la maladie, mais seulement la cessation ou la suspension momentanée de l'immunité qu'elle confère, ce qui n'est pas du tout synonyme, comme le prouve la superinfection expérimentale.

Au point de vue particulier du traitement de la Syphilis par le 606, les cas de réinfection paraissent aujourd'hui

plus fréquents que dans les années précédentes, lorsqu'on employait seulement le mercure. Il est permis d'en conclure que le 606, dans certains cas, paraît épuiser, juguler la Syphilis plus rapidement que le mercure. Nous ne pensons pas qu'il soit légitime de tirer de ces faits des conclusions plus catégoriques, c'est pourquoi nous disions en abordant l'étude des cas de réinfections qu'ils constituent, en faveur du 606, un plaidoyer plus brillant que péremptoire.

CHAPITRE IV

Insuccès et récides. Les neurorécides

Lorsque fut lancé le 606, on parla de faire disparaître la Syphilis de la surface du globe : dans quelques années ce n'eût plus été qu'un souvenir ; une publicité colossale répandit ce leurre dans le grand public. Mais cet engouement tomba vite, dans le monde médical tout au moins : il fallut bientôt reconnaître les demi-succès, les échecs, les récides chaque jour plus nombreuses, sans parler des accidents. Personne aujourd'hui ne songe plus à nier leur réalité, on cherche seulement à les expliquer par des causes étrangères au médicament, ou par des théories et des mécanismes nouveaux. Pour établir en quelque sorte équitablement la contre-partie des succès que nous avons vantés dans les chapitres précédents, nous allons donner un aperçu général, appuyé de quelques faits, des cas où le 606 a paru insuffisant ou inférieur ; puis nous parlerons des diverses récides observées après son emploi. Enfin nous exposerons la question si intéressante des neurorécides.

Le 606, aussi bien que le mercure, rencontre dans le traitement de la Syphilis des manifestations contre les-

quelles il reste impuissant, ou qu'il améliore difficilement et lentement. Ce sont soit des accidents vulgaires, en général bénins, qui, par suite d'une résistance spéciale du virus, ou par une disposition particulière à l'organisme infecté, font preuve d'une résistance anormale, soit des accidents moins communs, plus graves, plus tenaces, sur lesquels le 606 n'a pas plus d'effet que les autres traitements.

Le premier groupe vise les cas d'exception, où l'échec du 606 sur les lésions qu'il guérit d'habitude rapidement, reste inexpliqué : on en a signalé de toutes sortes. On a vu des chancres syphilitiques absolument réfractaires au 606 : nous avons vu à la Maison de Secours de Nancy un chancre quadruple du gland qui s'est cicatrisé seulement au bout de quatre mois, malgré quatre injections de néosalvarsan et plusieurs séries d'injections mercurielles. De même Wolf et Mulzer, avec des doses très élevées de néosalvarsan, ont obtenu des résultats très médiocres à la période primaire. Pick, Siebert, Finger, signalent des cas analogues. Marcoglou rapporte le fait suivant : un chancre syphilitique se cicatrise sous l'influence d'une série d'injections mercurielles ; pour continuer le traitement, on fait 60 centigrammes de 606, et le chancre reparaît ; il guérit de nouveau par le mercure, mais un mois après le malade présente des syphilides cutanées et muqueuses. Le même auteur a vu des accidents secondaires non améliorés par le 606, il en a vu de même qui furent aggravés par ce médicament, et parmi ces derniers, quelques-uns cédèrent ensuite à un traitement mixte par le mercure et l'Hectine. Filaretopoulos, traitant par 3 injections de salvarsan, une série de malades, en vit plusieurs qui ne retirèrent aucun bénéfice de la médication. Da Silva signale deux malades en

période secondaire, dont il n'a pu modifier ni les accidents ni la séro-réaction avec 1 gramme 10 et 1 gr. 80 d'arséno-benzol. Le même auteur rapporte l'histoire d'une malade qui, ayant reçu deux injections de 30 centigrammes, mourut un mois après, asphyxié par une gomme du voile du palais. Pawlow, Finger, ont rapporté des échecs du 606 vis-à-vis de la roséole ; ce dernier auteur a vu des plaques érosives amygdaliennes résister pendant deux mois au même traitement ; il signale encore deux cas de syphilis où le mercure, l'iodure de potassium et le 606, successivement essayés, furent également impuissants. Dans toute une série de cas, tant primaires que secondaires, Wolf n'a pu obtenir, avec le néosalvarsan, le changement de sens de la séro-réaction, et pour faire disparaître des accidents tertiaires, il a dû recourir au traitement mercuriel.

Mais ces insuccès vis-à-vis des lésions cutanées et muqueuses banales sont l'exception ; tandis qu'ils sont habituels dans une série d'autres manifestations. Parmi les cas où le 606 donne presque régulièrement des résultats médiocres, on a signalé surtout les adénopathies ; nous avons vu rarement les ganglions satellites du chancre induré disparaître sous l'influence du 606 : nous connaissons des malades dont la Syphilis, ainsi traitée, paraît éteinte depuis six et huit mois, mais qui portent encore dans l'aîne une pléiade ganglionnaire typique ; le contraire a été rarement signalé ; on sait d'ailleurs que le traitement mercuriel n'a pas plus de succès vis-à-vis de ces adénites persistantes et l'on peut se demander s'il n'y a pas là une néoformation scléreuse définitive qui persiste dans le ganglion après le départ de l'agent infectieux. On voit aussi, quoique moins fréquemment l'induration sous-ja-

cente au chancre syphilitique, persister longtemps après que celui-ci s'est cicatrisé sous l'influence du 606. Michaelis, Carle, d'autres encore, n'ont rien obtenu de ce médicament dans le traitement des syphilides acnéiformes, psoriasiformes, lichenoides, de l'alopecie spécifique et de lésions du cuir chevelu. Queyrat, Nicolas se plaignent de l'impuissance du salvarsan vis-à-vis de la leucoplasie des vieux syphilitiques, vis-à-vis des syphilides pigmentaires, de l'ozène ; dans l'observation (VI) de rhinite hérédo-syphilitique qui figure dans ce travail, l'ozène a survécu très longtemps aux autres symptômes ; pour les syphilides pigmentaires, nous les avons vues disparaître deux ou trois fois rapidement, mais en général elles sont aussi durables et rebelles après le 606 qu'après le mercure. C'est dans le traitement de la Syphilis nerveuse et de la parasyphilis que l'arsénobenzol a donné le plus de déceptions : les statistiques que nous avons rapportées au chapitre II dans la revue générale des résultats thérapeutiques, comportent en moyenne plus d'échecs que de succès : rappelons celle de Klineberger : sur 31 paralytiques généraux, 3 seulement ont été améliorés, tandis que 16, c'est-à-dire plus de la moitié, ont vu leur état s'aggraver ; et parmi eux, 7 sont morts rapidement. Marie, sur 16 cas de Syphilis nerveuse et cérébrale, a obtenu seulement deux améliorations légères. Les bons résultats qu'ont obtenus quelques auteurs dans le traitement du tabes demeurent l'exception, et partout on a signalé une proportion énorme d'insuccès ; d'ailleurs il faut dire que parmi les premiers figurent des auteurs qui, comme Leredde, considèrent le tabes comme une affection syphilitique proprement dite et ont publié déjà de semblables résultats obtenus.

nus avec le traitement mercuriel. Nous avons observé nous-mêmes des échecs complets dans le traitement de la parasyphilis et des lésions nerveuses anciennes, tabes, paralysie générale, leucoplasie, hémiplegie, paraplégie.

Enfin, si l'on considère comme vraiment syphilitiques les cas de neurorécidives, le 606 est, dans plus de la moitié des cas, impuissant à les guérir.

En somme, de tous côtés, on a reconnu l'infériorité neuro-thérapeutique du salvarsan.

Parfois aussi, après une première injection efficace, on a vu les suivantes échouer complètement. Mais l'élément capital et qui juge la question, réside dans les nombreuses récurrences signalées de toutes parts, récurrences « in situ » d'accidents d'abord guéris, insuccès du traitement abortif, récurrences sérologiques, récurrences parfois très graves, neurorécurrences, etc., qui ont fait dire que le 606 a une action seulement momentanée, qu'il est dangereux précisément par cette fausse sécurité qui donne l'apparence de la guérison ; dès le mois de mai 1911, Jacquet disait à l'Académie de médecine : « Personne ne croit plus que le 606 stérilise la Syphilis ». Les récurrences sont en effet devenues courantes, exception faite des cas soumis au traitement abortif où les récurrences rapides demeurent une faible minorité.

Il faut considérer d'abord comme des récurrences la moitié environ des cas publiés sous le nom de réinfections, dont nous avons parlé au chapitre précédent ; d'après Gaucher, tous ces cas seraient des récurrences, mais si l'on n'admet pas a priori l'impossibilité de la réinfection, il semble qu'un petit nombre de ces cas puissent être acceptés comme authentiques. On a souvent remarqué d'ail-

leurs que les récides après traitement par le 606 prennent souvent le type d'accidents antérieurs.

On admet à peu près partout maintenant que les récides sont la règle après traitement par une seule injection. Après un traitement complet, elles sont jusqu'à présent moins fréquentes, mais rien ne prouve qu'il n'y a pas là surtout une question de temps et que l'effet des injections ne s'épuisera pas, lui aussi, un peu plus tard. Voici quelques exemples de récides, tant sérologiques que cliniques, et quelques statistiques publiées à ce sujet par divers auteurs.

Un malade porteur d'accidents secondaires, reçoit trois injections de 60 centigrammes de salvarsan : la première fait disparaître les accidents, mais deux mois après la troisième, il a de nouveau des plaques muqueuses. (Leredde, mai 1911.)

Sur 128 cas d'accidents divers traités, 64 ont été revus au bout de quelques mois : deux récides seulement. (Troisfontaines, avril 1911.)

Réaction de Wassermann redevenue positive dans 2 p. 100 des cas chez des malades traités il y a de 2 à 8 mois. (Milian, mai 1911.)

Dans plusieurs séries de cas rapidement guéris, par 3 injections de 60 centigrammes, 25 à 40 p. 100 de récides surviennent au bout de quelques mois. (Filaretopoulos, juillet 1911.)

Après une injection de 606 en émulsion huileuse, 26 p. 100 de récides rapides, parfois plus graves que les accidents traités. (Spillmann et Simno, juillet 1911.)

Tout au début, Brocq, Renault, Darier, en même temps qu'ils disent les résultats de leurs premières expérimen-

tations, signalent déjà des récides. (Novembre 1910.)

Des malades, ayant reçu 1 gr. 20 de salvarsan en trois fois, présentent une séroration négative ; malgré cela, ils voient survenir de nouveaux accidents, l'un au bout de 5 mois, l'autre au bout de 10 mois. Nicolas et Moutot ont vu parmi leurs malades de nombreuses récides, parfois rapides et graves, même après 4 injections de 60 centigrammes ; mais la plupart de ces récides sont de nouveau curables par le 606. Queyrat a vu à Francfort, en octobre 1910, 30 p. 100 de récides au bout de 5 à 6 semaines après deux injections ; à Kharkow on trouve la même proportion. Lesser, en décembre 1910, a déjà vu 12 récides sur 108 malades qu'il a traités depuis trois mois. De Favento, sur une série de malades ayant reçu une seule injection, par la technique de Wechsellmann, vit survenir des récides nombreuses qu'il classe d'après les délais de leur apparition : 27 cas sur 150 ont récidivé au bout de 4 semaines ; 3 sur 42 au bout de 8 semaines, 6 sur 42 après 12 semaines, 15 sur 54 cas après 16 semaines et 3 sur 14 au bout de 20 semaines, c'est-à-dire chez des malades qui ont été observés pendant 4, 8, 12, 16 et 20 semaines.

Milian a vu dans un cas la roséole apparaître 9 mois après que le chancre avait été traité par 4 injections de Salvarsan ; dans l'intervalle, la réaction de Wassermann s'était maintenue constamment négative. Hudelo et Jolivet ont observé chez une malade hérédo-syphilitique super-infectée des accidents de syphilis acquise récidivant au bout de 5 mois, malgré 6 injections de 30 à 40 centigrammes de salvarsan. Un malade porteur de chancre et de roséole reçoit 80 centigrammes de 606 ; au bout de trois mois, la roséole reparaît, accompagnée d'iritis grave (J.

Rollet). Knaur, sur 14 cas traités depuis 4 à 6 mois, compte déjà 5 récidives.

Zimmern, dans le service de Herxheimer, a recueilli la statistique suivante : sur 125 malades ayant reçu il y a plus de six mois une seule injection, on compte déjà 52 récidives cliniques et 25 récidives sérologiques ; — sur 19 malades qui ont reçu il y a plus de trois mois deux injections, on compte 9 récidives cliniques et 4 récidives sérologiques ; — sur 100 malades traités depuis plus de trois mois par 3, 4 ou 6 injections, 27 présentent une récidive clinique et 14 une récidive sérologique. Wolbarst, sur 50 cas, observe 10 récidives dans les trois mois. Rytina, au contraire, compte 60 cas et von Zeissl 241 sans une seule récidive. Finger signale des récidives nombreuses à toutes les périodes, et en conclut que le 606 n'est qu'un bon médicament symptomatique, possédant une action momentanée.

Gaucher, devant ces nombreux cas de récidive, pense que le 606 exerce en outre sur l'évolution de la maladie une action retardante, et qu'il contribue à donner des roséoles, des iritis retardées, souvent plus graves que chez les malades non traités ou traités autrement. Parfois au contraire, le médicament paraît n'avoir aucune influence sur la succession des accidents : témoin ce cas observé par Burnier : en juin 1910, un malade présente un chancre syphilitique double ; — le 9 juillet, il reçoit 25 centigrammes de 606 ; — le 16 juillet, les chancres sont guéris ; — le 22 juillet, ils reparaissent, le 24 on fait 10 centigrammes de 606 ; le 27 apparaît une roséole, et le 29 on fait encore 40 centigrammes de 606 ; tout rentre dans l'ordre ; le 20 septembre, le malade revient avec une éruption papuleu-

se et des plaques érosives du scrotum. Behaegel a vu récidiver en 15 jours une syphilis maligne traitée par le 606 et de nouvelles injections furent impuissantes contre cette récursive.

Weintraud évalue à 20 p. 100 le nombre des récurrences ; Küfing estime qu'après l'injection unique, la récursive est la règle, il en a vu pourtant en l'espace d'une année 13 exceptions, où les malades sont restés sans accidents et avec un Wassermann négatif. Pawlow, en février 1912. publie 24 récurrences sur 63 cas traités, soit 30 p. 100.

Nous avons vu dans le chapitre précédent que le traitement abortif de la Syphilis, à la période primaire, n'est pas toujours couronné de succès : Leredde a vu deux fois des accidents nouveaux survenir au bout de 3 mois chez des malades traités ainsi tout au début par trois injections de 60 centigrammes ; mais en général les récurrences sont moins rapides et beaucoup moins nombreuses qu'après le traitement des accidents secondaires ou tertiaires.

Parmi les malades que nous avons traités dans le service de M. le profesesur agrégé Spillmann, un très petit nombre malheureusement ont pu être suivis et observés pendant quelque temps ; la plupart ne font que passer et ne peuvent être retrouvés ; il nous est par conséquent impossible de comparer le nombre des récurrences observées avec le nombre des malades traités ; en dehors des malades à qui nous avons fait le traitement abortif, dont la plupart ont été perdus de vue et dont nous avons parlé au chapitre précédent, nous avons vu à la consultation 26 malades qui portaient des accidents secondaires après avoir reçu du 606 ; parmi eux, 11 seulement avaient été traités dans le service. L'un d'eux présentait une récursive

chancriforme, nous avons donné son observation au chapitre précédent (Observ. XV) ; un autre qui portait un chancre double datant de 7 semaines, avec balanite, grosse adénopathie, roséole et alopecie, reçoit 4 injections de néosalvarsan et quitte le service sans que ses deux chancres fussent complètement cicatrisés, mais sa roséole s'était effacée ; il revint 5 semaines plus tard dans le même état exactement que la première fois. Un troisième a présenté une récurrence curieuse, sous forme de roséole, voici son histoire.

OBSERVATION XVII (INÉDITE)

Syphilis secondaire traitée par le 606 et le Mercure. Récurrence au bout de 4 mois.

La date de l'accident primaire est douteuse ; voici les renseignements donnés par le malade à ce sujet :

A la suite des premières marches au régiment, il a vu apparaître sur le scrotum de nombreuses « écorchures » qui saignaient, et qu'il attribua au frottement de son pantalon ; au bout de six mois, le 16 février 1911, les lésions n'ayant subi aucune amélioration, le soldat s'est fait porter malade ; le médecin militaire reconnut l'étiologie indiquée par le malade, fit mettre d'abord de l'eau oxygénée, puis de la pommade au calomel ; le 2 mars on le fit entrer à l'infirmerie, et on lui fit 20 frictions mercurielles quotidiennes : ses ulcérations avaient été guéries dès le début des frictions ; on avait en outre diagnostiqué à son entrée une roséole. Après ces 20 frictions, le malade reprit son service, absorbant régulièrement des pilules de protoiodure un mois sur deux.

Au mois de juin, nouvelle série de 20 frictions et pilules.

Le 10 novembre 1911, le malade se présente à nous portant des plaques muqueuses abondantes, confluentes, sur les amygdales, le voile du palais, les piliers, la langue ; en outre, des fissures sur la langue et une angine subaiguë ; l'examen des autres régions du corps n'a rien montré, si ce n'est la présen-

ce d'une pléiade ganglionnaire dans les deux aînes ; pas de cicatrices dans les régions génitales.

A ce moment sérodiagnostic par le procédé de von Dürgen positif très nettement.

Nous avons ordonné, en attendant de pouvoir commencer le traitement, des cautérisations au nitrate d'argent à 1 p. 30, et des gargarismes fréquents.

En somme accident primitif ignoré (le malade n'a aucun rapport depuis le 27 septembre 1910) ; roséole diagnostiquée au régiment, actuellement accidents secondaires sérieux.

Il a reçu au régiment deux séries de frictions mercurielles et a pris pendant deux mois des pilules de protoiodure de mercure.

Malgré ce traitement le malade est aujourd'hui en pleine évolution.

25 novembre à 5 heures, salvarsan intraveineux, 20 centigrammes ; pas de frissons, pas de maux de tête ; température à 7 heures, 37°,8, à 8 heures, 37°,8, le lendemain matin à 9 heures, 36°,9.

Le malade a quitté le service en parfaite santé le soir du 26 novembre à 5 heures et demie, après avoir reçu une injection de 2 centigrammes de biiodure de mercure. Nous revoyons le malade le 29 : la stomatite et l'angine ont disparu, les plaques muqueuses sont complètement cicatrisées, les fissures linguales sont guéries, les adénopathies axillaires sont très diminuées.

Du 28 novembre au 8 décembre, le malade a reçu 6 injections de 2 centigrammes de biiodure de mercure. 9 décembre à 5 heures et demie, injection intraveineuse de salvarsan de 30 centigrammes. Pas de frissons, légers maux de tête. Depuis trois jours était apparue sur le fourreau une petite lésion suspecte, eczémateuse, croûteuse et fendillée, légèrement suintante, qui ne présente aucun caractère spécifique.

Les 12 et 14 décembre, injections de centigrammes de biiodure, 16 décembre à 5 heures, injection intraveineuse de salvarsan de 30 centigrammes. Pas de frissons, pas de maux de tête. A 8 heures, température 37°, le lendemain matin, 37°. A ce moment le malade présente toutes les apparences cliniques de la guérison.

20 mars 1912, le malade se présente à nous pour nous mon-

trer une petite papule de la forme et de la taille d'une lentille sur la face supérieure du gland. Cette papule est absolument unique et ne présente aucun caractère permettant de l'attribuer à l'infection spécifique.

Au bout de 10 à 12 jours, elle a disparu après attouchements à la teinture d'iode.

6 avril, le malade se présente à nouveau, portant sur tout le tronc, le thorax, les reins, le ventre, une roséole absolument typique à éléments assez larges, rose vif et très légèrement papuleux. Il ne présente pas d'autres accidents.

Un essai d'antisepsie intestinale (calomel, régime lacté, benzonaphtol) n'a donné aucun résultat. On fait, les 9, 11 et 13 avril, 3 injections de biodure de mercure de 3 centigrammes.

La roséole disparaît.

27 avril, injection intraveineuse de salvarsan 50 centigrammes, pas de réaction du tout.

10 juin, nous revoyons le malade, il ne présente aucun accident : son état général est excellent, son adénopathie inguinale n'a pas diminué, mais elle paraît attribuable au moins en partie à une uréthrite chronique. Nous faisons encore une injection intraveineuse de néosalvarsan de 75 centigrammes.

Il revient encore nous voir le 26 septembre, il ne présente aucun signe de Syphilis en activité. Nous lui conseillons néanmoins de se faire faire une série d'injections d'huile grise. Le 10 novembre, il nous écrit pour nous dire qu'il suit ce traitement, et que son médecin ne lui a trouvé aucune manifestation nouvelle de la maladie.

Cette récurrence sous forme de roséole, chez un malade qui avait été guéri d'accidents secondaires postérieurs à la roséole, est au moins singulière : elle a d'autre part cédé très facilement au traitement mercuriel et deux nouvelles injections de salvarsan ont paru guérir le malade pour plus longtemps, puisqu'il n'a plus présenté d'accidents depuis plus de 7 mois. Il ne faut pas oublier que nous lui avons fait suivre un traitement mercuriel régulier.

Moins bénigne fut la récurrence présentée par un autre

malade, dont voici l'histoire, c'est un malade de la clientèle de M. le professeur Spillmann.

OBSERVATION XVIII

(INÉDITE)

Gomme de la langue traitée par le 606. Récidive rapide, traitée de même sans succès.

X..., âgé de 46 ans, a contracté la Syphilis il y a 18 ans ; il s'est traité au début pendant 6 ou 8 mois par des pilules mercurielles. La maladie est restée ensuite complètement silencieuse pendant 16 ans et n'a plus été traitée.

Dans les premiers jours de janvier 1912 est apparue au bout de la langue une petite tumeur de la taille d'une noix qui n'a pas tardé à s'abcéder. Actuellement (10 mars) nous trouvons une gomme à la pointe de la langue, qui suppure beaucoup, et dont le fond sanieux et bourgeonnant ressemble à un épithélioma.

Le malade avait commencé un traitement par l'huile grise ; mais au bout de 2 injections, s'est développée une stomatite tellement intense qu'il a fallu arrêter le traitement.

Nous faisons à ce malade successivement 3 injections intra-veineuses de Salvarsan, à 30, 30, et 40 centigrammes.

Les 2 premières injections furent suivies d'une légère élévation de température. Après ces 3 injections la cicatrisation fut complète : le malade présentait naturellement une perte de substance qui rendait la langue bifide.

On pouvait croire à ce moment à la guérison complète de l'accident, lorsque, 6 semaines après la dernière injection, le 30 mai le malade est revenu nous voir. Il portait de nouveau au bout de la langue une vaste ulcération bourgeonnante et suppurante.

Nous lui faisons alors successivement 2 injections intra-veineuses de néosalvarsan à 75 centigrammes ; la dernière est faite le 14 juin ; il ne paraît y avoir jusqu'à présent aucune amélioration.

Quelques injections mercurielles sont bien tolérées mais ne donnent pas de résultat.

Le 22 juin la lésion a augmenté ; et s'étend en arrière ; nous lui faisons une injection de 60 centigrammes d'arsénobenzol Billon.

Le 1^{er} juillet, il y a plutôt aggravation, il semble qu'on soit désormais en présence d'un épithélioma greffé secondairement sur la lésion spécifique ; nous conseillons de recommencer les injections d'huile grise : elles sont cette fois bien tolérées mais ne produisent aucune amélioration. Le 23 juillet, avant de quitter Nancy, le malade vient encore nous consulter, il n'y a aucun changement. Depuis nous avons appris sa mort, survenue en septembre.

Cette observation est intéressante à plusieurs titres. D'abord, cette syphilis restée silencieuse pendant seize ans et qui se réveille pour donner un accident très grave ; ensuite l'intolérance vis-à-vis du mercure au début, lequel, après la récurrence, est beaucoup mieux toléré. Puis cette guérison rapide, mais momentanée par le 606, faisant place au bout de six semaines, à une récurrence plus grave que la première atteinte : puis l'échec complet du même médicament, bien qu'administré à dose plus forte que la première fois. Comment expliquer ces vicissitudes autrement que par des hypothèses plus hasardées les unes que les autres ? On peut admettre qu'au moment de la récurrence, le parasite était devenu arsénorésistant, et que d'autre part l'arsenic a facilité la tolérance de l'organisme vis-à-vis du mercure.

Les cas de cette gravité sont heureusement rares, et la plupart des récurrences que nous avons eu à traiter ont cédé facilement à de nouvelles injections de 606 ou de préparations mercurielles.

En résumé, il ressort de ces statistiques et de ces faits relatifs aux récurrences les conclusions suivantes :

L'injection unique de Salvarsan est presque toujours insuffisante. Les injections répétées à doses suffisantes échouent rarement contre les accidents habituels des diverses périodes, mais échouent le plus souvent dans le traitement des accidents tardifs où le mercure est lui-même impuissant. Les récédives rapides après le traitement des accidents secondaires et tertiaires paraissent de plus en plus fréquentes. Les chiffres des auteurs varient de 20 à 40 pour 100. Les récédives rapides après le traitement abortif fait dans de bonnes conditions paraissent beaucoup plus rares jusqu'à présent. Enfin, la réaction de Wassermann, rendue négative par le traitement, redevient souvent positive au bout de quelques mois, et ce changement de sens annonce en général une récédive clinique, laquelle peut se produire, inversement, lorsque la séroréaction est encore négative.

Il est un groupe d'accidents consécutifs à l'emploi du 606, qu'il est difficile de dénommer et de classer à priori, à cause de l'incertitude qui règne sur leur nature véritable : ce sont les « Neurorécédives ». Certains auteurs ont désigné sous ce nom des accidents localisés sur un territoire du système nerveux ou de ses enveloppes qui surviennent dans des délais variant de quelques jours à quatre mois après les injections de Salvarsan. Cette dénomination est repoussée par beaucoup d'auteurs, qui voient dans ces accidents tout simplement des phénomènes d'intoxication arsenicale.

Avant d'exposer les diverses explications qu'on en a données, voici d'abord les faits, sous forme de deux exemples typiques :

OBSERVATION XIX

**Neurorécidives multiples après traitement
par le Salvarsan.**

(*Sicard. Province Médicale, 11 novembre 1911.*)

Il s'agit d'un homme de 39 ans, en bon état de santé générale, sans passé morbide, sans éthylisme, sans hérédité neuropathique.

En février 1911, accident primitif, qui passe à peu près inaperçu et n'est pas soigné. Au début d'avril 1911, efflorescence de syphilides papulo-muqueuses disséminées très abondantes. Aucun trouble nerveux. Le 15 avril, injection intraveineuse de 40 centigrammes de Salvarsan dans des conditions de préparation normale.

L'injection est bien supportée ; pas de nausées, pas de coliques, pas de diarrhée, pas d'albumine urinaire ; à peine un léger frisson consécutif et quelques dixième d'élévation thermique vespérale.

Mais, deux jours après, apparaissent de la céphalée, des vertiges, des bourdonnements d'oreille. Ces symptômes persistent stationnaires jusqu'au 6 mai. La Syphilis est rendue responsable de ces accidents nerveux.

Le 6 mai, deuxième injection intraveineuse de 0 gr. 50 d'arséno-benzol. Pas plus que lors de la première injection, il n'y a eu de nausées, de diarrhée ou de fièvre d'albumine urinaire. Mais, par contre, dès le lendemain, la céphalée, les vertiges, les bourdonnements d'oreille s'accroissent et bientôt, cinq à six jours après cette deuxième injection, se constituent, en soixante heures environ, des paralysies multiples des nerfs crâniens : paralysie de l'auditif droit, paralysie du spinal droit, paralysie faciale gauche à type péréphérique, paralysie du nerf moteur oculaire commun droit avec ptosis, inégalité pupillaire, névrite optique bilatérale avec exsudats rétinien et diminution sensible de l'acuité visuelle (examen fait par les docteurs Antonelli et Galezows i).

L'état général devenait mauvais. L'amaigrissement est très accusé, de plus de 6 kilogrammes.

Du 6 mai au 14 juin, le malade est laissé sans aucun traitement.

Le 14 juin, il entre à l'hospice d'Ivry dans le service de l'un de nous.

On fait le Wassermann du sérum et du liquide céphalo-rachidien. Il se montre extrêmement positif dans les deux humeurs. De plus, le liquide céphalo-rachidien s'écoule sous pression avec un trouble apparent. Il est lactescent. Il existe une lymphocytose des plus abondantes avec une réaction polynucléaire légère.

Eosinophiles assez nombreux, 6 p. 100. On ne constate pas de spirochètes à l'ultramicroscope.

On institue alors la thérapeutique suivante : deux jours par semaine, injection de 0 gr. 10 intraveineuse, d'arsénobenzol ; les jours intercalaires, injection intrajection intramusculaire de 2 centigrammes de benzoate de mercure et, quotidiennement, 2 grammes d'iodure de potassium en ingestion. Si bien qu'en l'espace de trois semaines, le malade a reçu 7 injections intraveineuses de Salvarsan (les cinq premières à 0 gr. 10, les deux dernières à 0 gr. 30 chacune), 9 gr. 24 de benzoate de mercure reportés en 12 injections, et une trentaine de grammes d'iodure de potassium.

Sous cette triple influence médicamenteuse, les accidents traitement mixte par le Salvarsan et le mercure.

sorbés et l'acuité visuelle, au moins cliniquement, est revenue à peu près à la normale ; il n'existe plus de trace des paralysies du facial et du spinal.

Le seul symptôme aujourd'hui persistant est l'inégalité pupillaire et de la diplopie légère intermittente.

Le liquide céphalo-rachidien a repris sa limpidité normale. Il présente encore cependant une réaction lymphocytaire nette, mais sans polynucléaires.

La réaction de Wassermann est toujours présente mais très atténuée dans le sang et le liquide rachidien.

L'état général est excellent, floride, les forces physiques et intellectuelles sont parfaites

OBSERVATION XX (TRÈS RÉSUMÉE)

**Neurorécidives multiples après traitement
par le Salvarsan.**

(*Levinstein, Médiz, Klinick, 1912.*)

Il s'agit d'une femme de 26 ans syphilitique depuis juin 1910 et soignée d'abord par le mercure.

En juin 1911, on lui fait trois injections sous-cutanées de 0 gr. 40 de Salvarsan: En septembre 1911, la femme se plaignait de céphalée intolérable, rebelle à tout médicament ; elle présentait, en outre, une paralysie de la moitié droite de la face avec déviation de la langue à droite, une anesthésie de la moitié droite du visage et de la langue, une perte du goût ; il existait de la diplopie et une diminution de l'acuité visuelle de l'œil droit. En outre, la femme se plaignait de malaise, de vomissements, de vestiges qui rendaient impossible la marche non accompagnée, de bourdonnements de l'oreille droite et d'une surdité de ce côté. Tous ces troubles disparaissent plus ou moins rapidement (trois à quatre semaines) ; seule la surdité droite persista.

Cette femme a donc présenté une polynévrite attaquant le nerf optique (diminution de l'acuité visuelle) le moteur oculaire commun (diplopie), le trijumeau dans sa racine sensitive (anesthésie faciale), le facial (paralysie), l'auditif dans ses branches vestibulaires (troubles de l'équilibre, vomissements), et cochléaire (surdité), le glosso-pharyngien (perte du goût) et le grand hypoglosse (paralysie linguale).

Le Salvarsan semble bien être en cause dans la production de cette polynévrite, car cette femme avait déjà été traitée auparavant par le mercure, qui avait fait disparaître momentanément les lésions sans provoquer d'accidents nerveux.

Cette polynévrite disparut presque en totalité spontanément ; seule persiste une surdité droite, malgré une injection, d'ailleurs tardive, de Salvarsan (avril 1912).

Ces deux observations relatent des exemples typiques de ce qu'on appelle les neurorécidives ; de tels accidents sont observés chaque jour plus nombreux. Les premiers ont été rapportés par Finger, et soumis à l'appréciation d'Ehrlich qui leur a donné ce nom de neurorécidives. L'observation ci-dessus montre que ces accidents peuvent affecter à peu près tous les nerfs crâniens ; les plus fréquemment atteints sont le nerf optique et surtout le nerf auditif ; les faits de cécité et de surdité complètes ont été publiés nombreux ; vient ensuite la paralysie faciale.

On a rangé sous la même rubrique des sciatiques, des polynévrites, même des pseudo-tabes. A côté de ces faits, dits de « Neurotropisme », on en a signalé d'autres, dits de « Méningotropisme » qui consistent en céphalées violentes, vertiges, vomissements, convulsions, symptômes de méningite. Quelques auteurs rangent les uns et les autres sous le nom de méningotropisme.

Voici encore quelques faits et statistiques publiés sur la question. Ehrlich, en décembre 1910, déclare que sur 25 à 30.000 cas déjà traités, il ne connaît qu'un seul accident nerveux authentique, la névrite optique publiée par Finger. Bayet, sur 400 malades traités, signale 11 neurorécidives (juillet 1911). Benario, parcourant la littérature allemande en mai 1911, trouve déjà 126 cas de neurorécidives, dont 52 portent sur le nerf auditif et 32 sur le nerf optique ; en octobre 1911, il en trouve 194 cas publiés.

Dösseker, en janvier 1912, en signale 10 cas, tous passagers. Westphal attribue à ce mécanisme un cas de mort survenu chez un tabétique traité par le 606. Von Zeissl, sur 219 malades traités, a quatre cas de neu-

rotropisme ; il ajoute que ces accidents sont plus fréquents chez les syphilitiques antérieurement mercurialisés. Audry, tout au contraire, affirme que l'association du mercure et du salvarsan empêche l'apparition de ces accidents, et recommande pour les éviter, de faire toujours un traitement mercuriel aussitôt après le traitement arsénical. Pourtant, Fage et Mlle Ettinger publient, en mars 1912, un cas très net de méningite et de neurorétinite survenues un mois après un traitement mixte.

Finger, en juillet 1911, dit avoir observé 43 fois des accidents nerveux après l'injection du Salvarsan, sur un total de 528 malades traités et il les considère pour la plupart comme des accidents toxiques ; Zimmern, dans le service de Herxheimer, trouve seulement 1 pour 100 de neurorécidives, sur un total de 1.900 malades étudiés.

Audry, mieux encore, sur 146 cas datant de plus de trois mois, n'a pas observé un seul accident nerveux.

Géronne et Gutmann ont publié des cas typiques de neurorécidive. En voici quelques-uns :

Syphilis grave, avec céphalée violente, chez une femme de 30 ans ; échec du mercure, guérison par 40 centigrammes de 606. Huit semaines après, apparaît une paralysie faciale gauche, qui guérit par 60 centigrammes de 606. Quatre mois plus tard survient une paralysie faciale droite, rapidement guérie par le calomel. Une autre malade, âgée de 32 ans, syphilitique depuis trois mois, reçoit 60 centigrammes de Salvarsan ; elle se plaint au bout de sept semaines d'une céphalée intense, qui cède à une nouvelle injection de 606 ; six semaines après celle-ci, survient une paralysie du moteur oculaire commun, qui guérit rapidement par une troisième injection de Salvar-

san. — Une autre femme encore, qui porte des syphilides ulcéreuses datant de cinq ans, reçut deux injections de 30 centigrammes ; quatre semaines plus tard apparaît une otite interne avec vertige de Ménière, bientôt guérie d'ailleurs par de nouvelles injections de 606.

Géronne et Gutmann, qui ont étudié ces trois cas, ont vu, en général, les neurorécidives survenir dans un délai de six à huit semaines après le traitement, et céder, d'autre part, le plus souvent à un nouveau traitement arsénical.

Gaucher et Guggenheim, en décembre 1911, rapportent 18 cas de neurorécidives sur 300 malades traités, et conseillent d'employer immédiatement le mercure contre ces accidents.

Heuser observe une forme moins connue de neurorécidive : une paralysie du voile du palais survenue un mois après une injection de Salvarsan chez un jeune homme de 23 ans, et traitée ensuite sans succès par le calomel. Bering fait une injection sous-cutanée de 606 à un homme de 43 ans, syphilitique depuis un an ; au bout de dix semaines apparaît une paralysie faciale, des troubles de la parole et des crises épileptiques ; tous ces phénomènes furent améliorés par le calomel ; l'auteur pense que le 606, dans les cas de ce genre, est responsable d'avoir appelé la Syphilis sur le système nerveux en y créant un « locus minoris résistentiae ». Sicard et Bizard observent des paralysies oculaires et faciales après des injections de 606 ; dans un cas, la première injection déterminait des manifestations méningées et nerveuses bénignes, fugaces, que les auteurs considèrent, rétrospectivement, comme un « neurotropisme d'alarme » ; ces

cas sont d'ailleurs guéris par un traitement mixte composé de Salvarsan à petites doses et d'injections mercurielles. Closier observe après le 606 un cas de cécité bilatérale, d'ailleurs bientôt améliorée par le biiodure de mercure. Renault (janvier 1912), sur 100 malades suivis après leur traitement pendant une période de 6 à 12 mois, a vu survenir deux fois des neurorécidives, qu'il a pu guérir par le mercure. Gaucher a vu des malades frappés, trois mois après, de cécité et de surdité complètes contre lesquelles tous les traitements ont échoué ; en se basant sur de nombreux cas, il affirme, entre autres conclusions très sévères, que le Salvarsan exerce une action toxique élective sur le rein et sur le système nerveux. Galli rapporte trois cas de névrite acoustique après 606, avec Wassermann positif, traités depuis 3 et 5 mois sans aucun succès ; l'auteur en fait des accidents toxiques. Hoffmann relate le cas d'un homme de 42 ans qui porte une néphrite syphilitique traitée d'abord sans succès par le mercure ; on lui fait une injection de 60 centigrammes de Salvarsan ; le lendemain matin survient une paralysie faciale gauche, et une monoplégie du bras gauche ; le malade meurt au bout de quatre jours ; à l'autopsie on trouve un foyer de ramollissement cérébral par artérite, occupant la capsule interne du côté droit. Il semble que dans ce cas, il s'agirait plutôt d'une réaction de Herxheimer que de neurorécidive.

Sainton voit survenir chez un malade, un mois après une cinquième injection de 606, une paralysie faciale, avec surdité complète, qui furent ensuite améliorées par le traitement mercuriel. Milian présente à la Société des Hôpitaux en mars 1912 une statistique de 1200 cas,

parmi lesquels il a observé 5 fois des accidents de surdité, paralysie faciale, vertiges, qu'il considère comme des accidents syphilitiques, et 7 autres fois une surdité passagère survenue quelques heures après l'injection, et qu'il regarde au contraire comme une manifestation toxique ; Sicard et Guisez (mars 1912), chez un malade traité par deux injections de 606, voient apparaître, trois semaines après, le Wassermann étant négatif, une labyrinthite double, qui guérit d'ailleurs spontanément ; le liquide céphalo-rachidien étant demeuré normal, les auteurs concluent à un accident d'ordre toxique. Ces auteurs ont observé les mêmes accidents chez un paludéen non syphilitique ayant reçu trois injections de 40 centigrammes de 606 ; c'est, croyons-nous, le premier et peut-être le seul cas de ce genre signalé chez un non syphilitique. Goldman, ayant fait deux injections intramusculaires de 606 à un homme de 30 ans, syphilitique depuis 6 mois, voit apparaître six semaines après chez son malade, des nausées, des vertiges, puis une surdité complète, une paralysie faciale, avec ptosis, la réaction de Wassermann, trois cas de papillo-rétinite hémorragique et un au traitement, l'auteur les croit d'ordre toxique. Wolbarst a observé, sur une série de malades traités par l'arsénoclas de paralysie faciale ; l'auteur se déclare incertain de la cause et de la nature de ces accidents. Breyner et Lapa rapportent, au congrès de Rome (avril 1912), huit persistent encore au bout de trois mois et sont rebelles cas de neurorécidives observés sur une série de 440 malades : tous ont guéri par le 606 ou le mercure, excepté mann étant en même temps positive ; ces accidents les accidents portant sur le nerf optique. Döesseker, en

juin 1912, relate, dans une statistique de 457 cas, 13 neurorécidives, intéressant le labyrinthe, le nerf optique, le nerf facial ; sur ces 13 malades, 2 avaient subi un traitement mixte (par le salvarsan et le mercure).

D'autres auteurs ont observé de tels faits beaucoup plus rarement : Gennerich en rapporte un seul exemple sur 340 malades ayant reçu quatre injections de 606 suivies d'injections de calomel. Schreiber, sur 1200 injections de néosalvarsan à haute dose faites à 254 malades, n'observe pas un seul accident de ce genre.

Nous-mêmes, sur 250 malades traités par le 606 dans le courant de l'année 1912, mais dont une centaine à peine ont pu être suivis, avons observé 2 faits de neurotropisme : voici leur relation.

OBSERVATION XXI

(RÉSUMÉE)

Syphilis secondaire traitée par le Salvarsan. Méningorécidive.

(INÉDITE)

Lucien M..., 26 ans, se présente pour la première fois à la Maison de Secours le 15 juillet 1912, avec une roséole papuleuse généralisée datant de 1 mois, et qui présente tous les caractères de l'exanthème syphilitique ; on ne trouve pas trace de l'accident primaire sur les organes génitaux ; mais le malade aurait eu une angine au mois de mai, il a encore les amygdales rouges et la voix rauque.

Du 30 juillet au 9 août nous faisons 1 gr. 80 de Néosalvarsan en 3 fois et 4 piqûres de biiodure.

Le 7 août la roséole a disparu. Le malade quitte le service le 10 août et reçoit ensuite 8 piqûres d'huile grise.

Le 13 novembre, il vient nous voir se plaignant de maux tête violents, qui durent depuis 1 mois, surtout nocturnes, à tel point, dit-il, qu'il n'a pu dormir depuis plusieurs jours : il

a pris sans succès un grand nombre d'analgésiques. Dans les jours suivants, ces douleurs augmentent, surtout dans la région temporale gauche. Le 16 nous remarquons un léger strabisme et de la raideur douloureuse de la nuque qui n'existaient pas dans les jours précédents ; le pouls bat à 52, la température est à 37,8, la face est très colorée.

Le 17, la raideur de la nuque a diminué, les maux de tête sont toujours aussi violents, il n'apparaît pas d'autres signes de méningite, le pouls est à 86, la température à 37. Une ponction lombaire donne issue à du liquide clair, sous pression et s'écoulant vite ; l'examen microscopique du sédiment montre une lymphocytose très abondante, avec quelques gros mononucléaires. À la suite de cette ponction (16 centimètres cubes), le malade éprouve un soulagement considérable.

Nous pratiquons alors des injections de calomel, 5 centigrammes tous les 5 jours ; sous leur influence tous les symptômes disparaissent peu à peu, et le malade quitte le service le 14 décembre.

Nous avons appris d'une autre source, que 15 jours avant son deuxième séjour à l'hôpital il aurait fait une crise épileptiforme ; nous n'avons rien trouvé d'autre qui permette le diagnostic d'épilepsie vraie

OBSERVATION XXII

(RÉSUMÉE)

Syphilis secondaire traitée par le 606. Neurorécidive.

(INÉDITE)

C... C..., cafetier, 54 ans, a contracté la Syphilis par un chancre génital en octobre 1911 ; roséole étendue en novembre et décembre ; en janvier 1912, syphilide papuleuse sur le tronc et les bras ; le malade reçoit à ce moment 10 injections de biiodure, mais les lésions cutanées ne font qu'augmenter. Il se présente le 1^{er} mars 1912 couvert d'une éruption papuleuse et papulo-croûteuse abondante, couvrant la face, le tronc, et les bras ; il porte en outre dans la bouche un grand nombre de plaques muqueuses, et le traitement mercuriel a

déterminé l'apparition d'une stomatite déjà intense, qui détermine l'essai du traitement arsénical.

Du 1^{er} au 15 mars, nous faisons 3 injections intraveineuses de Salvarsan, à 30, 40 et 50 centig., qui sont parfaitement tolérées, et font disparaître à peu près complètement les lésions cutanées et muqueuses ; la stomatite guérit également.

Le 20 avril, le malade revient nous voir, il est devenu complètement sourd de l'oreille gauche. Le surlendemain matin apparaît une paralysie faciale gauche complète. Nous instituons de nouveau le traitement mercuriel par l'huile grise, il est cette fois parfaitement toléré. A la troisième injection, la paralysie faciale se met à régresser, mais la surdité ne présente aucun changement.

Ainsi donc il s'agit d'accidents nerveux, de paralysies des nerfs crâniens en particulier, survenant à la suite du traitement par le 606. Comment expliquer ces faits, leur origine, leur cause directe, leur rapport avec la maladie et avec le traitement ? La première idée, émise par Ffinger, Buschke, fut celle d'une action toxique du médicament, de névrites arsenicales, semblables à celles qu'on avait observées avec l'Atoxyl : à cette opinion furent vite opposés deux arguments : d'abord l'efficacité du traitement spécifique, mercuriel ou arsénical, contre ces accidents dans la majorité des cas ; comment admettre en effet qu'une névrite guérie par de nouvelles injections de Salvarsan est imputable aux premières applications de ce même médicament ? D'autre part l'apparition de ces accidents dans des délais parfois éloignés, alors que l'arsenic a été complètement éliminé. Il fallut trouver une autre explication.

D'aucuns rangèrent les accidents qu'ils avaient observés dans le cadre de la réaction de Herxheimer, se basant sur leur apparition parfois précoce en même temps que

les signes thermiques et cutanés de cette réaction. Il semble qu'on puisse interpréter ainsi un certain nombre de faits, tels que les symptômes de méningite observés le soir ou le lendemain de l'injection, et durant au maximum 10 à 15 jours ; mais la paralysie faciale ou la surdité qui survient trois mois après le traitement n'est pas susceptible assurément de la même interprétation.

Ehrlich prétendit qu'il fallait voir là simplement des récives syphilitiques, ou « neurorécives », survenues non pas à cause du traitement, mais malgré lui ; elles auraient pour cause directe la repullulation dans les nerfs crâniens de foyers de tréponèmes échappés au traitement ; une fois passées l'imprégnation des tissus par le médicament et la toxicité des divers milieux organiques pour le parasite, celui-ci peut reprendre son développement normal dans les régions où il a pu échapper à l'action destructrice du remède, et ces régions sont le tissu nerveux et les espaces méningés, dont la perméabilité minime ou nulle au Salvarsan a été constatée ; certains auteurs pensent même qu'au moment où intervient le traitement, les tréponèmes vont se réfugier, en grand nombre, se mettre à l'abri dans les espaces sous-dure-mériens, ce qui expliquerait la plus grande fréquence et la gravité des neurorécives chez les syphilitiques traités énergiquement. Cette explication fut admise par la plupart des auteurs, sinon pour tous les cas, du moins pour le plus grand nombre, et la dénomination de neurorécives fut généralement adoptée. Quelques-uns prétendirent ensuite que ce processus de repullulation et de récive se passait non pas dans le tissu nerveux lui-même mais dans les méninges, et dans les gânes des

nerfs crâniens, et demandaient qu'on substituât au terme de « neurorécidives » celui plus exact de méningorécidives » ; les mêmes théories donnèrent naissance aux termes de « neurotropisme » et de « méningotropisme » ; certains auteurs disent « méningotropisme du Salvarsan » pour indiquer que cette localisation de la maladie sur les nerfs et les méninges est une propriété spéciale du Salvarsan.

Il faut en réalité reconnaître que ces accidents n'étaient pas inconnus avant l'emploi du 606 ; on en avait observé déjà chez des syphilitiques non traités ou traités par le mercure, comme l'ont fait valoir les partisans du 606, et comme l'ont reconnu ensuite beaucoup de médecins.

En juin 1911, Benario a recueilli, à côté de 150 cas de neurorécidives après le 606, 76 cas analogues observés après traitement mercuriel et ioduré ; d'après ce même auteur, qui s'est attaché, dans de nombreux travaux, à l'étude spéciale de cette question, il faudrait rapporter à ce mécanisme 20 pour 100 au moins des lésions oculaires qui surviennent au cours de la Syphilis, ainsi que les accidents nerveux du début signalés déjà autrefois par Fournier, Lancereaux, Oppenheim et d'autres auteurs ; en fin de compte, ces accidents seraient imputables à l'insuffisance du traitement : c'est d'ailleurs la conclusion qui découle naturellement de la pathogénie invoquée.

Leredde a observé des accidents nerveux identiques aux neurorécidives chez des malades non traités ou traités par le mercure, et les attribue à l'infection des méninges ; le 606 contribuerait à localiser la méningite et ferait apparaître des lésions circonscrites, systématisées, au lieu de lésions diffuses ; le même auteur affirme encore que

les neurorécidives surviennent plus volontiers chez les malades traités par des doses faibles de 606. Kownatzki a observé un cas de surdité bilatérale au cours d'une Syphilis datant de 6 mois et traitée par le mercure ; un nouveau traitement mercuriel fut sans effet sur cet accident : Finger reconnaît aussi que le mercure provoque des phénomènes analogues, mais beaucoup plus rarement que le 606.

Par contre, Ballet publie deux cas de cécité survenus après traitement par l'Hectine, et qu'il considère comme des accidents toxiques proprement dits. Sur 200 syphilitiques n'ayant jamais reçu d'arsenic, Audry a observé 3 névrites optiques, dont deux précoces, 4 labyrinthites dont 2 précoces, 2 paralysies du moteur oculaire commun, une paralysie faciale précoce.

Ces faits constituent un argument sérieux en faveur de la nature syphilitique des neurorécidives ; si des cas identiques ont été observés avant l'emploi du 606, il est certain que les accidents constatés aujourd'hui ne doivent pas être a priori considérés comme des phénomènes d'intoxication arsenicale. D'autre part, ces neurorécidives ne s'accompagnent pas des autres signes qui constituent le tableau clinique habituel de cette intoxication, c'est-à-dire la mélanodermie, les troubles trophiques des ongles, les polynévrites atrophiques des membres, et le plus souvent on ne trouve pas de lésions définitives de dégénérescence nerveuse comme on en avait rencontré après l'emploi de l'atoxyl. D'autres arguments plaident encore dans le même sens. C'est l'apparition des neurorécidives principalement dans les cas de Syphilis graves, souvent de Syphilis consécutive à un chancre céphalique. C'est en-

core leur apparition après une dose de 606 souvent faible ou insuffisante. Ce sont surtout, comme nous l'avons déjà indiqué, leur guérison fréquente par un traitement mercuriel ou par de nouvelles injections de 606, et leur apparition parfois très tardive. C'est encore leur absence à peu près constante (le premier fait contraire a été publié récemment par Sicard et Guisez) chez des malades non syphilitiques traités pour d'autres affections par le Salvarsan. C'est encore la concommittence habituelle d'une réaction de Wassermann demeurée ou même redevenue position. Ce sont enfin les modifications du liquide céphalo-rachidien qui coïncident habituellement avec les neuro-récidives ; on trouve ce liquide hypertendu et hyperalbumineux, il présente une réaction de Wassermann positive et une réaction leucocytaire importante, trois signes attribués à une méningovascularite spécifique, souvent observés au début de la Syphilis, même en dehors du traitement. Ce sont là autant de faits constatés qui ne permettent pas de nier la nature véritablement syphilitique d'un certain nombre de ces accidents ; ce point essentiel étant reconnu, on peut faire varier à l'infini les explications du mécanisme intime de ces accidents, parler de neurotropisme, de méningotropisme, de réinoculation des territoires les moins immunisés et de chancres endogènes (Tissier), de réactivation de lésions méningées antérieures, d'imperméabilité des centres nerveux et des méninges au Salvarsan, etc. Toutes ces théories sont trop hypothétiques pour qu'on puisse s'arrêter à l'une d'elles ; d'ailleurs le point important en pratique est d'avoir la certitude que ces névrites sont bien des récidives de la maladie et non pas des accidents d'intoxication arsenicale,

Cette dernière interprétation n'est pas sans avoir ses partisans, et quelques faits à cet égard démonstratifs ont été signalés. Cohen rapporte deux cas de névrite optique, avec scotome central bleuâtre, dont la nature purement toxique paraît certaine.

Finger, Gaucher, Rille, Hoffmann, Isaac ont signalé des cas de surdité ou de cécité dont l'origine toxique leur a paru incontestable. Quoi qu'il en soit, un fait demeure, indéniable, c'est que les neurorécidives étaient beaucoup moins fréquents avant l'emploi du 606 ; et sans lui, elles seraient probablement restées longtemps encore dans l'ombre. La cécité, la surdité, la paralysie faciale étaient souvent rencontrées dans les trois ou quatre premiers mois de la Syphilis ; les névrites du nerf cochléaire, qui sont ici le plus souvent en cause, étaient peu fréquentes ; et même Urbantschitsch, cité par Gaucher, dit avoir observé chez des malades devenus sourds après le Salvarsan 5 cas de névrite du nerf vestibulaire seul, affection considérée jusqu'alors comme absolument rarissime.

En somme, dans cette controverse sur la véritable nature des neurorécidives, des arguments considérables existent des deux côtés, des faits précis, qu'il ne paraît pas possible de mettre en doute, ont été rapportés en faveur de l'une et de l'autre cause, et il semble qu'on doive admettre l'existence de plusieurs variétés d'accidents. D'abord des « neuro-réactions », imputables ou analogues à la réaction de Herxheimer, se manifestant par des signes de méningite aiguë ou subaiguë, le plus souvent passagers et bénins, mais capables exceptionnellement de revêtir des formes graves et même d'entraîner la

mort, ou bien encore une paralysie faciale fugace, une surdité passagère, de la céphalgie avec vertiges durant quelques jours. En second lieu il faut admettre l'existence d'accidents toxiques, névrites arsenicales affectant surtout les nerfs crâniens, et parmi eux l'auditif et l'optique avec prédilection, ou exceptionnellement encéphalite hémorragique toxique. En troisième lieu, des cas rares, mais certains ont été signalés, de méningite tuberculeuse provoquée par le traitement. Enfin, et ce sont, croyons-nous, de beaucoup les cas les plus fréquents, des récidives syphilitiques véritables, des neurorécidives, des accidents de syphilis cérébrale ou nerveuse peuvent apparaître après traitement par le 606.

En présence d'une névrite optique ou d'une paralysie faciale apparue chez un malade traité par le 606, un examen approfondi et une observation prolongée permettent en général de savoir à quelle cause, à quel processus rapporter cet accident. L'importance capitale de ce diagnostic n'échappera à personne : si l'on se croit en effet en présence d'une récidive spécifique, un traitement énergique immédiat s'impose, tandis que la cécité par névrite arsenicale par exemple impose un traitement et surtout un pronostic bien différents.

CHAPITRE V

Valeur comparée du traitement mercuriel

Nous avons passé en revue dans les chapitres précédents les différents résultats obtenus dans le traitement des diverses formes de la Syphilis par le 606, et les tentatives faites avec ce médicament, et nous avons essayé de faire ressortir la valeur de ces résultats ; nous avons mis en lumière les succès obtenus et les échecs, les résultats sérologiques, la portée et le bilan actuel du traitement abortif par le 606, les récides, les accidents.

Nous allons tâcher de mettre en regard et, autant que possible, de comparer, à ces divers points de vue, les résultats qu'on obtient par le traitement mercuriel.

Il va sans dire que nous n'entreprendrons pas d'analyser les effets du mercure sur les diverses manifestations spécifiques, la question est connue, jugée, classique depuis longtemps, et une revue de ce genre, excusable pour le 606 à cause de sa nouveauté et de son incertitude relative, serait pour le mercure fastidieuse ; c'est là en quelque sorte un chapitre sous-entendu de notre travail. Nous nous arrêterons davantage aux effets du vieux

traitement mercuriel sur la réaction de Wassermann et sur le traitement abortif de la Syphilis par le mercure, sur les accidents, les récidives, les réinfections ; et nous trouverons là des éléments intéressants de comparaison ; d'ailleurs ces comparaisons se sont faites maintes fois déjà dans les pages précédentes, où, pour ne pas diviser l'intérêt de certaines questions, nous avons parlé fréquemment des résultats comparés du traitement mercuriel ; c'est ce qui explique la brièveté relative de ce chapitre, qui, à première vue, ne paraîtrait pas d'accord avec le titre de ce travail.

Les accidents et lésions spécifiques sont rares qui résistent à un traitement mercuriel suffisamment intense et prolongé ; le mercure possède une action habituelle, efficace et régulière dans toutes les manifestations de la Syphilis ; mais souvent cette action est aussi très lente, surtout vis-à-vis de certains accidents, dits pour cette raison tenaces ou résistants.

Nous avons vu au chapitre II comment se comporte le 606 vis-à-vis de ces manifestations syphilitiques plus ou moins rebelles au mercure : souvent il se montre plus actif, faisant disparaître rapidement des syphilides psoriasiformes, lichenoides, acnéiformes, palmaires et plantaires, toutes sont d'habitude résistantes au traitement mercuriel. On a signalé d'autres fois, mais plus rarement, des échecs du 606 sur ces mêmes accidents. De nombreux auteurs se sont loués de l'emploi du 606 dans des cas de Syphilis maligne précoce, ces cas où l'on voit apparaître, six ou huit semaines après le début du chancre des éruptions généralisées, des lésions très étendues, très nombreuses, de grande taille, ou à tendance destructive,

parfois même se rapprochant du type secundo-tertiaire, ou encore des manifestations exceptionnellement précoces, portant sur les méninges, le cœur, les reins, ces accidents où le mercure se montre parfois d'une insuffisance désolante, nous en avons cité au cours de ce travail des exemples remarquables (observations VI et VII) ; ce sont des cas de ce genre qui ont provoqué dès le début l'enthousiasme de quelques médecins vis-à-vis du 606. On a signalé souvent aussi des cas où un traitement mercuriel prolongé n'avait donné que des résultats médiocres ou minimes et où la première injection de 606 provoqua une amélioration rapide ; Lebar entre autres cite un cas de Syphilis secundo-tertiaire précoce où le mercure et l'hectagyre étaient depuis plusieurs mois appliqués sans succès, et qui s'améliora rapidement dès la première injection de 606 ; nous-mêmes avons vu des accidents résistant indéfiniment au traitement mercuriel et guérissant facilement par le 606 (obs. II) ; nous avons vu des chancres syphilitiques résister à 50 injections de biiodure, nous en avons vu récidiver au cours même du traitement mercuriel ; ces faits sont exceptionnels avec le 606, qui guérit généralement le chancre syphilitique en 10 à 15 jours, à moins d'infections surajoutées. Sur les accidents secondaires cutanés-muqueux, le 606 est presque toujours, pour ne pas dire constamment, efficace ; tandis qu'on voit souvent, en plein traitement mercuriel, à la 6^e et 8^e injections d'une même série d'huile grise, les malades présenter des plaques muqueuses, de l'alopecie, de l'iritis, ces faits ne s'observent pas, croyons-nous, avec le 606. Au cours des accidents plus tardifs, surtout des grandes lésions gommeuses ou ulcéreuses de

la peau, le 606 paraît agir beaucoup plus rapidement que le mercure ; on voit se cicatriser en quelques jours des accidents qui, traités par le mercure, eussent mis un ou deux mois à disparaître. Notre Observation V est à cet égard particulièrement démonstrative ; non pas que de tels faits soient des nouveautés et qu'on n'ait pas observé avec le mercure des succès aussi brillants ; précisément à l'époque où nous avons guéri par le 606 cette syphilide phagédénique de la face, nous avons en traitement une femme qui portait depuis 13 ans des syphilides papulo-tuberculeuse, d'aspect lupique, couvrant, la joue la tempe, l'épaule et le flanc gauches ; la première injection d'huile grise détermina une modification radicale des lésions, et après la quatrième il ne restait plus que des cicatrices. Mais de tels faits sont, croyons-nous, plus fréquents avec le 606 qu'avec le mercure. Nous avons conclu précisément notre chapitre II en faisant valoir à l'actif du 606 son activité vis-à-vis des lésions étendues et destructives, ses propriétés résolutives et cicatrisables et surtout la rapidité de ses effets. Il semble bien que là réside la véritable supériorité du 606 ; il cicatrise plus rapidement que le mercure les syphilides cutanées et muqueuses ; beaucoup d'auteurs, publiant des cas de ce genre, les font suivre de cette remarque qu'ils ont obtenu du Salvarsan des résultats qu'eût donnés le mercure en un temps 2 ou 3 fois plus considérable. Le 606 est un médicament d'action rapide, il possède une efficacité immédiate incontestablement supérieure à celle du mercure aux doses habituellement employées. On a souvent comparé ses effets à ceux des traitements mercuriels intensifs, des traitements plurimercuriels, qui ont donné à plusieurs médecins les

mêmes succès que le 606 : cette analogie s'observe dans les différentes phases de la Syphilis, aussi bien dans des accidents nerveux et parasyphilitiques que dans les accidents cutanés du début. Leredde, Besançon, d'autres encore qui considèrent le tabes comme un accident à proprement parler syphilitique, ont obtenu avec un traitement mercuriel très intensif, et publié des succès en tous points comparables à ceux qu'a donnés le Salvarsan. Mais il est juste d'ajouter que ces doses exceptionnellement élevées de mercure sont autrement dangereuses et redoutables que les doses de 606, parfois relativement faibles, qui donnent les mêmes résultats. D'ailleurs le 606 est moins toxique par lui-même, d'une façon absolue et théorique, que le mercure ; on supporte couramment un gramme de Salvarsan en injection intraveineuse tandis qu'une injection intramusculaire de 15 centigrammes de biiodure ou de mercure métallique et de 25 centigrammes de calomel provoquerait presque à coup sûr des accidents graves.

Pourtant ce fait est indéniable que le 606 a causé proportionnellement plus d'accidents que le mercure ; ces accidents sont à vrai dire très susceptibles d'autres explications que la toxicité du remède, d'aucuns sont attribuables à son activité même, mais ils n'en demeurent pas moins liés, plus ou moins directement à l'emploi du Salvarsan. La plupart eussent été évités, croyons-nous, si le 606 avait été prudemment manié, si l'on avait respecté les contrindications, si l'on avait réglé prudemment les doses, et fait suivre par les malades de sérieuses précautions, telles que la diète et le repos au lit. Nous-mêmes avons fait ou vu faire, dans le service de M. le professeur

agréé Spillmann, en l'espace d'une année, 700 injections intraveineuses de Salvarsan, sans jamais avoir eu à déplorer le moindre accident ; nous ne considérons pas comme accident une élévation passagère de température accompagnée de vomissements ce qui n'est rien, assurément en comparaison d'une stomatite mercurielle même relativement légère comme nous en avons observé quelques-unes au cours de traitements mercuriels tout à fait modérés, à peine suffisants pour guérir des plaques muqueuses.

D'ailleurs la réaction de Heixheimer, responsable de ces petits incidents post-opératoires n'est pas l'apanage exclusif du Salvarsan : les auteurs qui ont fait connaître ce processus, Jarisch, Jadassohn et Herxheimer, ont observé et décrit des érythèmes, des poussées congestives, des élévations de température consécutives à des injections de sels mercuriels.

On a très fréquemment observé une poussée fébrile après l'injection mercurielle, même chez des individus non syphilitiques, ce qui ruine l'hypothèse de Glaser sur le diagnostic de la Syphilis latente par cette poussée fébrile. Il ne faut pas non plus, en présence des accidents du 606, perdre de vue les accidents qui ont été souvent publiés comme imputables au mercure, surtout à l'huile grise, depuis les érythèmes fugaces et les stomatites légères jusqu'aux embolies pulmonaires et aux nécroses osseuses, en passant par les entérites, et la grippe mercurielle ; l'an dernier encore, Verchère et Renault ont publié deux cas d'embolies mortelles dues à l'huile grise. Et pourtant des milliers de médecins emploient journellement l'huile grise, qui ne paraît pas d'être abandonnée, pas plus

qu'on ne songe à se priver des services du chloroforme qui pourtant, dans certains services de chirurgie, comporte une mortalité plus élevée que celle du Salvarsan ; dans l'état actuel de l'expérimentation, cette mortalité, (même en faisant entrer en ligne de compte les cas de mort manifestement étrangers à l'injection, puisqu'on peut toujours arguer que sans cela ils eussent peut-être été retardés) ne nous paraît pas supérieure à un pour dix mille.

Une des complications les plus redoutables du traitement de la Syphilis c'est sans contredit la neurorécidive, qui peut provoquer la surdité ou la cécité complètes ; ce processus est surtout connu depuis l'emploi du 606 ; mais il ne faudrait pas croire que de tels accidents sont des nouveautés dans l'histoire de la Syphilis. Ehrlich disait dans son discours d'ouverture du congrès de Carlsruhe, en septembre 1911, que les recherches de Benario avaient rassemblé pour un même laps de temps 194 cas de neurorécidives après emploi du Salvarsan, et 122 cas analogues à la suite du traitement mercuriel ; une telle statistique paraît d'ailleurs comporter des réserves sérieuses, à cause de la difficulté d'une interprétation exacte de ces sortes d'accidents : nous croyons pourtant que des cas de neurorécidives, insuffisamment connus avant ces derniers temps ont été souvent méconnus, et n'ont pas été rattachés au traitement mercuriel qui avait précédé leur apparition. Un exemple tout proche suffira à éclairer notre hypothèse : dans l'Observation VII de ce travail, empruntée à MM. Du Castel et Paraf, ne semble-t-il pas qu'on puisse interpréter comme une méningorécidive cette méningite syphilitique survenue quatre mois

après un traitement mercuriel ? Un grand nombre de cas semblables, observés après traitement par le Salvarsan, ont été publiés sous cette rubrique.

Quoi qu'il en soit, un fait nous paraît également certain, c'est la plus grande fréquence des neuroréactions et des neurorécidives après le traitement par l'arsénobenzol. Et c'est là, croyons-nous, une des formes où le mercure prend en quelque sorte sa revanche sur le Salvarsan et manifeste sa supériorité comme médicament de fond, dont l'effet se prolonge et agit encore longtemps après son administration, tandis que le Salvarsan lui est supérieur comme médicament d'attaque. Le professeur Gauthier va même jusqu'à dire que les accidents secondaires

récidivent plus souvent après traitement par le 606 qu'avec le traitement mercuriel ; un petit nombre d'auteurs partagent d'ailleurs cet avis, et dans la grande majorité des cas nous avons vu les malades traités par le 606 présenter beaucoup plus rarement des récidives que les cas analogues traités par le mercure ; on a pourtant observé des récidives étonnamment rapides d'accidents primaires et secondaires après le 606 ; mais, nous le répétons, ces faits sont rares ; tandis qu'on voit journellement des lésions reparaître peu après le traitement mercuriel ou même pendant ce traitement. Pick, publiant six cas absolument réfractaires au Salvarsan, déclare qu'en général les récidives sont aussi rapides qu'avec le mercure. Brocq et Le Blaye s'expriment ainsi : « Nous ne comptons plus les malades que nous avons vus être atteints d'accidents secondaires ou tertiaires des plus nets et même des plus graves en plein traitement par l'huile grise, ou immédiatement après une série

de ces injections. » Dans la même communication, ces auteurs citent d'autre part des cures très rapides obtenues avec le cyanure et le calomel et rapportent le cas d'une vaste syphilide ulcéreuse serpiginieuse de la tempe et de la joue guérie en sept jours par 4 centigrammes de biiodure, 30 grammes de liqueur de Van Swieten, et 2 grammes d'iodure de potassium. Un cas relaté par Bodin est également intéressant à titre de comparaison : il s'agit de syphilides papuleuses traitées depuis longtemps par le mercure et récidivant constamment malgré ce traitement : deux applications successives de 606 furent également suivies d'une récidive des accidents, toutefois dans des délais un peu plus longs qu'avec le mercure.

Mais cette appréciation comparée des récidives ne peut être faite actuellement avec une portée suffisante à cause de la brièveté de l'expérimentation : personne ne sait si dans quelques années le nombre des récidives n'aura pas décuplé. L'étude des récidives sérologiques présente peut-être plus d'intérêt actuel, parce que la réapparition d'une réaction de Wassermann positive précède parfois de fort loin les nouvelles manifestations cliniques, et que souvent même elle demeure le seul indice d'un retour offensif de la maladie.

Examinons tout d'abord comparativement l'action générale du mercure et du 606 sur la réaction de Wassermann. Nous avons passé en revue au chapitre II l'action de l'arsénobenzol sur la réaction de Wassermann ; en général il fait disparaître une réaction positive d'autant plus facilement et rapidement que la Syphilis est plus jeune ; mais, appliqué au début du chancre, il réussit

le plus souvent à empêcher, ou du moins à retarder longtemps, l'apparition d'une séro-réaction positive. Le mercure a-t-il le même pouvoir ? Voici à cet égard l'opinion de divers auteurs. Mauriac, dans sa thèse sur le sérodiagnostic de la Syphilis donne les conclusions suivantes : « Administré par injections intramusculaires, le mercure paraît avoir une activité beaucoup plus puissante et beaucoup plus durable que s'il est administré par voie buccale. L'effet du traitement mercuriel sur la séro-réaction est d'autant plus intense que la Syphilis est moins âgée : très efficace dans les périodes primaires et secondaire, son action est beaucoup moins nette dans la période tertiaire. » Brück, qui a attaché son nom au séro-diagnostic de la Syphilis, déclare à ce propos : « La réaction de Wassermann disparaît d'autant mieux sous l'influence du traitement mercuriel que l'on est près de la période du chancre... Sous l'influence d'un traitement énergique, toute réaction positive doit devenir négative, et chaque fois qu'il n'en est pas ainsi, c'est que le malade a été mal ou peu traité. » Citron établit la statistique suivante basée sur l'examen de 161 malades :

Malades traités : 45,1 % de réactions positives dans la période secondaire ;

45,4 % à la période tertiaire ;

18,7 % à la période secondotertiaire ;

16,9% dans des Syphilis datant de 4 ans

Malades non traités : 87,1 % de réactions positives à la période secondaire ;

66,6 % à la période tertiaire ;

50 % à la période secondotertiaire ;

50 % dans des Syphilis de 4 ans ;

en moyenne, 29,5 % de réactions positives chez les malades traités, et 82,3 % chez les malades non traités. Cette statistique est suffisamment éloquente sur les résultats sérologiques du traitement mercuriel. Lesser, sur 168 cas, trouve 38 % de récidives positives chez des malades bien soignés, et 55 % chez les autres. Boas, sur 82 syphilitiques secondaires qui présentent avant le traitement un Wassermann positif, a trouvé, après le traitement, une réaction négative chez 16 malades. D'après Gaucher, cette disparition de la réaction serait spontanée et non pas due au traitement mercuriel ; cette opinion est d'ailleurs repoussée par la grande majorité des auteurs. Mauriac trouve dans les cas d'accidents primaires traités 25 % de réactions positives, et chez des malades dont le chancre ne fut pas traité 75 %, soit le triple. Hoehme, après un traitement mercuriel énergique, voit la réaction devenir négative dans 52 % des cas.

Ledermann, dans des Syphilis jeunes et bien traitées, trouve la réaction positive dans 78 % des cas, et dans 88 % l'échec du traitement. D'après Gaucher, Paris et Sabareanu, « le traitement mercuriel influence la déviation du complément, mais moins qu'on pourrait le croire, rend la réaction positive moins intense dans un grand nombre de cas, mais ne la fait disparaître que rarement. Cete action partielle, déjà appréciable dans la Syphilis récente, est beaucoup plus marquée quand le traitement a été régulièrement suivi pendant un an. Quant à l'action d'une seule cure mercurielle, elle paraît n'être que très minime. » Ces auteurs concluent dans leur étude sérologique que « le mercure a une valeur curative incontestable, mais une valeur préventive fort douteuse ». Bayet,

comparant deux séries de cas traités d'une part par le 606, d'autre part par le salicylate de mercure, conclut que celui-ci modifie la réaction beaucoup moins rapidement que le remède d'Ehrlich.

Frej a vu souvent disparaître la réaction après un traitement par l'énésol ; Watraszewsky, examinant une série de malades traités par des frictions mercurielles il y a de 2 à 23 ans, trouve 85 pour 100 de séroréactions négatives ; et chez d'autres malades qui ont reçu des injections insolubles, il trouve 15 pour cent de réactions négatives, et 10 pour 100 de réactions douteuses. Muller examine une série de 40 malades, syphilitiques depuis plus de 3 ans et demis, présentant un Wassermann positif, mais pas d'accidents cliniques ; il leur fait subir un traitement énergique par des frictions mercurielles, des injections de sels insolubles et de l'iodure de potassium à l'intérieur ; après ce traitement, 32 réactions sur 40 deviennent négatives.

Le même auteur, fait subir ce même traitement à une autre série de 17 malades qui se trouvent dans les mêmes conditions, mais portent en outre des accidents cliniques : 13 d'entre eux ont vu guérir leurs lésions et disparaître leur séroréaction. L'auteur estime ces résultats supérieurs à ceux que donne le 606. Epstein, faisant à ses malades, plusieurs séries de frictions mercurielles, voit apparaître et disparaître la réaction suivant les alternatives du traitement.

En résumé, la majorité des auteurs accorde au mercure une réelle influence sur la séroréaction des syphilitiques, mais cette action n'est pas constante, elle n'est pas toujours complète et surtout elle est lente à se produire

et nécessite souvent des traitements répétés et prolongés. Nous avons exposé au chapitre II l'action sérologique de l'arsénobenzol ; jusqu'à présent, elle paraît, si l'on en croit la majorité des expérimentateurs, plus fréquente et plus énergique que celle du mercure ; elle est surtout beaucoup plus rapide et plus précoce, on observe habituellement dans les jours qui suivent l'injection du 606, en même temps que la modification des lésions cliniques, le changement de sens de la réaction. Là où cette différence d'activité entre les deux traitements apparaît le plus nette, c'est dans le traitement abortif : nous avons dit que le traitement abortif par le 606, pratiqué d'une façon suffisamment énergique et précoce, peut empêcher ou retarder longtemps l'apparition de la réaction de Wassermann ; nous n'avons pas dans les travaux des auteurs, trouvé de faits analogues observés avec le traitement mercuriel.

Ce n'est pas que le traitement abortif de la Syphilis soit une nouveauté due au 606. On l'a tenté à l'aide du mercure maintes et maintes fois, suivant de nombreuses méthodes, avec des résultats en général décevants. L'excision, la cautérisation, l'isolement du chancre ont été longtemps en honneur dans les tentatives d'avortement de la Syphilis : Crivelli, sur 454 excisions de chancre induré, a vu les symptômes secondaires apparaître dans les délais habituels 339 fois, et Ehlers 447 fois sur 584 ; Fournier a condamné définitivement ces méthodes chirurgicales. On a combiné l'excision du chancre avec un traitement mercuriel précoce et énergique. Grünfeld, appliquant cette méthode à 46 malades, a vu 34 d'entre eux, c'est-à-dire 74 p 100, présenter de la roséole et des plaques muqueuses

dans les délais habituels. Scherber, instituant dès le début un traitement mercuriel intensif, et suivi pendant quatre ans, en a vu 6 qui pendant les quatre ans n'ont présenté aucune manifestation syphilitique ; malgré le petit nombre de ces cas, c'est là un succès considérable. Voici la méthode employée par Tommasoli pour réaliser l'avortion de la Syphilis : dès le début du chancre, faire quotidiennement une injection intraveineuse de 2 centigrammes de sublimé, pendant 20 à 30 jours ; poursuivre ensuite le traitement habituel : cette méthode dangereuse n'a donné que des demi-succès. Duhot procède dans le même but de la façon suivante : il fait d'abord 12 injections hebdomadaires de 10 centigrammes de calomel, puis, sans interruption, des injections de 15 centigrammes d'huile grise répétées chaque quatre ou cinq jours pendant deux à trois mois ; cette cure d'huile grise doit être répétée trois fois la première année ; en en fera encore pendant quatre fois deux mois l'année suivante, et trois fois pendant un mois et demi la troisième et la quatrième années ; enfin, cette médication aura été précédée, si possible, de l'excision du chancre, avec extirpation des ganglions et pansement à l'onguent napolitain. Cette méthode aurait donné 95 p. 100 de succès complets, c'est-à-dire l'absence totale de toute manifestation ultérieure de la Syphilis. Elle nous paraît en tout cas extrêmement dangereuse, et d'ailleurs compliquée ; à vrai dire ce n'est plus un traitement abortif que celui qui dure quatre ans : si cette méthode ne donne pas des résultats très supérieurs à ceux du traitement abortif par le 606, elle ne saurait être mise en balance avec celui-ci, infiniment moins dangereux et tellement plus facile à pratiquer. Leredde donne, sous une forme quelconque,

2 à 3 centigrammes de mercure dans les 24 heures pendant 15 à 20 jours et continué par le traitement classique à l'huile grise. Ce n'est pas là non plus un traitement abortif, pas plus que la méthode suivante, préconisée par le professeur Gaucher au début de cette année : 2 centigrammes de benzoate tous les jours pendant le premier mois, et tous les deux jours pendant le deuxième mois ; puis un mois de repos ; puis un mois sur deux de pilules ou d'injections solubles quotidiennes pendant deux ans, un mois sur quatre du même traitement la troisième année, et sur six la quatrième année ; en outre 2 à 6 gr. par jour d'iodure de potassium dans les cas de chancres phagédéniques, de syphilides tuberculeuses, de manifestations viscérales et nerveuses.

Ehlers obtient la cicatrisation rapide du chancre induré par un traitement mercuriel intensif précoce : il commence parfois par 11 centigrammes de benzoate et augmente cette dose les jours suivants ; il fait ensuite des frictions mercurielles : il a obtenu ainsi dans certains cas la cicatrisation du chancre en cinq jours, et l'absence des accidents secondaires : cette méthode provoque régulièrement des signes de réaction d'Herxheimer. H. Müller a tenté le traitement abortif sur plusieurs séries de malades : avec du calomel seul, trois sur dix sont restés sans récurrence ; avec le calomel associé au salvarsan, 9 sur 9 ont conservé une réaction de Wassermann négative et n'ont pas eu d'accidents cliniques nouveaux, 7 sur 9 ont eu une réaction faiblement positive, et 3 sur 7 une réaction franchement positive, tous sans accidents cliniques. Ribollet aurait obtenu plusieurs cas d'avortement et de stérilisation apparente par un traitement précoce, prolongé et ininterrompu par

l'huile grise. En somme les nombreuses tentatives de traitement abortif à l'aide du mercure ont certainement donné quelques succès : le traitement mercuriel précoce peut rendre des syphilis silencieuses pendant de longues années, et s'il est suivi régulièrement et assez longtemps, la Syphilis devient sous son influence muette et sans manifestations appréciables : c'est heureusement le cas du plus grand nombre des syphilitiques qui se soignent bien, dès le début et régulièrement. D'ailleurs tous les traitements ont donné des abortions de la Syphilis, mais avant d'en tirer des conclusions, il ne faut pas perdre de vue que de nombreuses syphilis, de l'avis des syphiligraphes les plus compétents, avortent spontanément et passent de ce fait inaperçues. Le mercure a, quoi qu'il en soit, une action préventive certaine, éprouvée, reconnue, qui lui permet, régulièrement administré, de prévenir, dans les cas habituels, les accidents à venir de la syphilis ; le 606 possède également sans contredit cette action préventive, puisque les cas deviennent de plus en plus nombreux où le traitement précoce par le salvarsan empêche l'apparition des accidents secondaires ; mais nous ne pouvons en juger que pour les premiers mois, au maximum les deux premières années de la Syphilis, et nous ne savons pas si les syphilitiques traités par le 606 peuvent envisager l'avenir avec autant de sécurité que les malades traités régulièrement pendant quatre ans avec le mercure.

L'action immédiate du 606 est supérieure en général à celle du mercure, cela est incontestable. Les tentatives de traitement abortif d'autre part sont fréquemment suivies de succès autant qu'on peut l'apprécier sur une période de six à vingt mois. Mais au point de vue de l'avenir des sy-

philitiques, le 606 possède-t-il une action préventive équivalente à celle du mercure ? Cette question ne peut être résolue que dans un avenir encore éloigné ; mais on peut dire dès maintenant que si le salvarsan possède réellement le pouvoir de stériliser définitivement la Syphilis, ce résultat ne sera lui aussi qu'un fait d'exception, tout au moins un succès rare, puisque dès à présent le nombre des récidives croît de jour en jour.

CHAPITRE VI

Association du Mercure et du Salvarsan.

D'une revue générale de la question dans son état actuel, de l'examen des résultats du 606, de ses succès, de ses échecs, de ses accidents, il demeure, croyons-nous, un fait assuré et incontestable : c'est que le salvarsan, administré par voie intraveineuse, à doses suffisantes et répétées au moins trois fois, est capable de guérir rapidement, plus rapidement que le mercure, la plupart des manifestations de la Syphilis ; et ce fait engendre l'obligation pour le médecin de ne pas laisser de côté ce médicament, de ne pas dédaigner cette action cicatrisante et cette stérilisation locale rapides : l'utilisation de ces propriétés présente un triple intérêt ; d'abord naturellement au point de vue de la cure rapide des accidents actuels, en second lieu dans le but, — encore incertain parce que l'expérience est récente, mais probable dans une certaine mesure, — d'accélérer l'extinction, l'épuisement de la maladie, enfin un intérêt prophylactique. Il est certain en effet que si le 606 arrête et stérilise les accidents contagieux de la Syphilis deux ou trois fois plus vite que ne le fait le mercure, la

diffusion de la maladie par les porteurs de ces lésions sera possible pendant moins longtemps et par conséquent moins redoutable et moins fréquente.

D'autre part nous ne sommes pas en mesure actuellement de savoir si le salvarsan est capable de stériliser, de guérir définitivement la Syphilis, et de dire s'il suffit à lui seul pour mettre le malade à l'abri des accidents ultérieurs. Nous n'avons pas le droit, après une expérience de deux ans, de dire qu'un médicament guérit une maladie dont les manifestations les plus graves peuvent apparaître après trente et cinquante ans de silence, de guérison apparente.

Mais si nous ne connaissons pas la valeur préventive et l'efficacité du salvarsan à longue échéance, nous savons de longue date ce qu'on peut attendre du mercure à cet égard, et il ne semble pas que dans ces conditions on puisse renoncer à ce médicament qui a fait ses preuves entre toutes les mains. Tant qu'on ne sera pas fixé par l'expérience sur l'avenir des syphilitiques traités par le salvarsan, on ne pourra, croyons-nous, renoncer a priori aux bienfaits éprouvés du traitement mercuriel.

Pour tout dire en peu de mots, le 606 s'est montré un merveilleux traitement d'attaque, d'assaut, mais le mercure reste et doit rester longtemps encore le traitement de fond de la Syphilis ; il ne peut-être dépossédé que lorsqu'un autre médicament aura fait ses preuves pendant de longues années.

Dès lors que ces deux médicaments nous paraissent renfermer chacun des propriétés que l'autre ne possède pas et que tous deux ont une valeur thérapeutique qu'il ne paraît pas possible de négliger, la meilleure utilisation de ces ressources réside assurément dans l'association des

deux médicaments.

Dès le début de l'expérimentation, quelques médecins firent des essais de ce traitement mixte : Bruhns, Hoffmann, en 1910, s'en déclarent déjà très satisfaits ; on prête à cette époque peu d'attention à ces tentatives car beaucoup croyaient encore que le 606 suffisait à remplacer à lui seul toutes les médications antisypilitiques pratiquées auparavant. Depuis cette époque, deux ans se sont écoulés, la plupart des médecins qui ont utilisé le salvarsan ont dû reconnaître les récides de plus en plus nombreuses de la Syphilis traitée par lui ; on ne croit plus guère à la stérilisation définitive de cette maladie par une cure de 606 ; et chaque jour le mercure voit revenir à lui des médecins qui l'avaient momentanément délaissé ; mais la plupart reconnaissent aussi les mérites du salvarsan et parmi eux les partisans de l'association des deux médicaments deviennent chaque jour plus nombreux. Ehrlich lui-même, loin de repousser ce compromis, l'a accepté un des premiers et l'a maintes fois depuis recommandé. A sa suite, d'autres auteurs, même parmi les plus chauds partisans du 606, l'ont également conseillé. Emery, dans son ouvrage paru en 1911, conseille des cures mercurielles intermittentes après le traitement arsénical ; Ehrlich, cité par Emery en mai 1911, recommande le traitement mixte pendant les deux ou trois premiers mois de la maladie ; le même auteur, au congrès de Carlsruhe, recommande d'associer le calomel au salvarsan. Leredde au contraire prétend que la stérilisation de la Syphilis peut et doit être poursuivie et obtenue à toutes les périodes de la maladie par le salvarsan seul ; plus tard le même auteur a reconnu qu'on pouvait avoir recours au mercure dans les

rares cas où le 606 ne réussit pas à faire disparaître la réaction de Wassermann. La majorité des médecins de tous pays présents au congrès de Rome se sont déclarés partisans du traitement mixte : Finger, Hoffmann, Malinowsky, Photinos, Mac Donagh, Rosenthal, qui considère le 606 seulement comme un bon adjuvant du mercure, et surtout Neisser et Schultz apportant des résultats intéressants, ont insisté sur l'utilité de ce traitement. Ehrlich, Milian, Neugebaur et beaucoup d'autres ont accepté leurs conclusions. Un grand nombre d'auteurs ont à plusieurs reprises dans leurs travaux, insisté sur la nécessité du traitement mixte, et publié à l'appui des résultats très encourageants. Brocq et ses élèves en particulier ont fait ressortir la nécessité absolue de continuer le traitement de la Syphilis commencé par le 606, par une médication mercurielle intensive ; l'association des deux médicaments possède d'après ces auteurs, un effet curatif supérieur à leurs effets habituels ; ces auteurs réalisent le traitement en faisant subir au malade, dans l'intervalle des injections de 606, et après elles, parfois même dans des cas spéciaux avant elles, des injections intraveineuses de cyanure de mercure, ou des injections intramusculaires de biiodure, ou leur font ingérer de la liqueur de van Swieten. Tissier et Blondin, dans leur ouvrage récent sur le traitement de la Syphilis, concluent que le mercure et l'iodure doivent être prescrits aujourd'hui plus que jamais. Garcin, dans sa thèse sur l'arsénobenzol, affirme que le mercure, associé au salvarsan, en outre de son activité propre, retarde l'élimination de celui-ci et permet ainsi une plus longue imprégnation de l'organisme par ce médicament. Lambossy, dans sa thèse sur le même sujet, conclut également

à l'association des deux médicaments ; Hück, Jaffé, Pot, Gennerich, Morrow, Audry surtout insistent eux aussi dans divers travaux sur les indications de cette méthode ; de La-personne et Léri préconisent le même traitement contre les lésions oculaires de la Syphilis.

Ce traitement peut être compris et appliqué de façon très variable ; certains auteurs se bornent à reprendre le traitement mercuriel classique après un traitement par le salvarsan ; c'est là évidemment le point essentiel ; mais d'autres pensent que l'administration ~~simultanée~~ des deux médicaments peut donner encore de meilleurs résultats. Voici la façon dont procèdent quelques auteurs. Gennerich fait quatre injections de 40 à 60 centigrammes de 606, et en même temps, pendant les intervalles de ces injections, une cure énergique de calomel. Ravaut fait quatre fois 30 centigrammes de salvarsan, et dans chaque intervalle, quatre injections intraveineuses de cyanure ; en outre chez les malades dont le système nerveux paraît atteint, il commence par une cure mercurielle de quelques jours, pour éviter les neurorécidives. Payenneville injecte successivement 40 et 60 centigrammes d'arsénobenzol, et entre les deux, quinze fois 2 centigrammes de cyanure ; ce traitement, appliqué à sept malades porteurs de chancres, a permis à six d'entre eux d'éviter les accidents secondaires, du moins jusqu'à présent. Troisfontaines pratique alternativement des injections de 606 et d'huile grise. Balzer fait absorber au malade, avant et après l'administration du 606, une série de pilules mercurielles : d'après lui les deux médicaments se renforcent et se complètent, comme déjà l'arsenic et le mercure dans l'hectargyre ; mais ce n'est là qu'une analogie, car l'association du mercure au salvarsan

possède une action incomparablement supérieure à celle de l'hectargyre, et des autres préparations mixtes telles que l'énésol, et l'atoxylate de mercure ; Audry fait d'abord une cure énergique de 606, et commence le traitement mercuriel dix jours après, Jambon, trois semaines après ;

Audry fait en outre précéder le 606 d'un traitement mercuriel de huit jours, si le malade présente des signes de syphilis nerveuse. Neisser commence le traitement par des doses élevées de 606 et le continue par l'huile grise et l'asuroil. Hoffmann fait trois injections de 606 entremêlées d'injections mercurielles insolubles, il obtient de très bons résultats. Mac Donagh fait l'excision du chancre, puis plusieurs injections de 606, qu'il répète jusqu'à disparition de la réaction de Wassermann, ensuite de l'huile grise. Scholtz procède de la façon suivante : deux injections de 606 à deux jours d'intervalle, puis un traitement mercuriel intensif par des préparations insolubles et des frictions, pendant dix jours, enfin deux nouvelles injections de salvarsan à deux jours l'une de l'autre : cette méthode a donné à son auteur les résultats suivants : sur 70 malades traités au moment du chancre, 7 ont eu plus tard des accidents secondaires, et 3 autres une séro réaction positive ; en somme 60 malades sans récurrence, dont 41 datent de plus de six mois. Sur 155 cas de Syphilis secondaire, 21 fois survint une récurrence clinique, et 15 fois une récurrence sérologique. Chez 72 syphilitiques qui ne portaient pas d'accidents cliniques, mais présentaient un Wassermann positif le traitement a fait disparaître constamment la réaction ; mais dans 6 cas sur 72, elle a reparu peu après. Enfin 36 cas de syphilis tertiaire furent traités par la même méthode : 2 ont récidivé cliniquement, mais dans

40 p. 100 des cas la réaction de Wassermann est restée positive malgré le traitement.

Finalement, la statistique de Scholtz se résume ainsi, pour 315 malades traités : pour la période primaire, 9 pour cent de récurrence, dans la Syphilis secondaire 14 pour 100, dans la Syphilis tertiaire 40 pour 100, dans la Syphilis latente 5 pour 100, des récurrences tant sérologiques que cliniques, et au bout d'un délai de trois à dix mois. Ces résultats sont certainement remarquables, surtout pour la Syphilis secondaire, et au point de vue sérologique, la disparition de la réaction de Wassermann est ici plus régulière que dans tous les autres traitements, on sait qu'elle s'obtient difficilement par le traitement mercuriel seul, et presque jamais dans la période tertiaire. Le même succès est relaté par Werther qui voit disparaître la séroréaction plus facilement et plus régulièrement depuis qu'il associe le mercure au 606. Gennerich donne pour le traitement mixte les résultats suivants : sur 64 malades traités à la période primaire, 8 ont eu des récurrences, sur 73 syphilitiques secondaires ou tertiaires, 16 ont eu de nouveaux accidents.

Une statistique très intéressante est due à Fabry et Jerzycki : il s'agit de 50 cas de traitement abortif, les uns par le 606 seul, (deux injections de 40 à 60 centigrammes) les autres ayant reçu des injections de salicylate de mercure : 35 malades n'ont eu aucun accident secondaire et ont conservé une séroréaction négative ; parmi eux 14 avaient reçu le traitement mercuriel seul, et 21, soit 50 pour cent de plus, le traitement mixte ; 5 n'ont pas eu d'accidents secondaires mais ont de nouveau présenté un Wassermann positif, les 10 autres ont eu des accidents

secondaires, avec réaction positive ; les 15 derniers malades, c'est-à-dire tous ceux qui ont eu des récidives, avaient reçu seulement le 606.

L'éloquence de cette statistique en faveur du traitement mixte se passe de commentaires. Oppenheim n'est pas partisan du traitement simultané par les deux médicaments, il redoute l'addition de leurs effets toxiques ; de 61 observations comparatives, il conclut que le meilleur traitement abortif consiste à pratiquer d'abord l'incision du chancre, à injecter aussitôt du 606, et reprendre ensuite le traitement mercuriel. Payenneville et Bataille ont employé plusieurs fois le mercure pour parachever l'œuvre du 606, qui avait agi très rapidement mais semblait ensuite comme épuisé, et d'après leurs déductions, le 606 a permis au mercure d'obtenir un résultat qu'auparavant il n'avait pu obtenir seul. Filaretopoulo observe moins de récidives depuis qu'il associe le mercure au salvarsan. Brocq et Fernet, par cette association, arrivent à des résultats meilleurs avec des doses de 606 moins élevées que si l'arsénobenzol est employé seul. Nicolas et Moutot, en faisant suivre le traitement abortif arsenical d'un traitement prolongé par l'huile grise, n'ont pas vu survenir une seule récidive sur 40 malades observés. Le traitement mixte se montre également plus efficace contre les manifestations méningées et nerveuses du début ; dans la Syphilis cérébro-spinale tardive, c'est encore cette méthode, si l'on en croit Klineberger, qui donne les meilleurs résultats.

Nous-mêmes, dans le service de M. le professeur agrégé Spillmann, réalisons depuis près d'un an, aussi souvent que possible, l'association du mercure et du salver-

san. Lorsqu'il s'agit de Syphilis secondaire ou tertiaire, lorsque nous décidons d'employer le 606 (une fois sur deux en moyenne) nous pratiquons pour ainsi dire constamment un traitement mercuriel simultané : trois ou quatre injections de néosalvarsan, et dans chaque intervalle entre les injections, deux piqûres de trois centigrammes de biiodure, ensuite le malade quitte l'hôpital, mais revient chaque semaine pendant deux mois pour recevoir une injection de 15 centigrammes d'huile grise, et par la suite nous continuons le traitement mercuriel classique : depuis 7 mois que nous pratiquons régulièrement cette méthode, nous ne voyons plus de récidives en cours de traitement mercuriel, et les récidives en général sont très rares. Lorsqu'il s'agit d'un malade tout au début de la période primaire, dès les premiers jours du chancre, nous tentons le traitement abortif : nous avons exposé au chapitre III les résultats de ces tentatives : sur 20 cas suivis pendant une période de 5 à 10 mois, un seul a présenté des accidents secondaires ; parmi ces 20 malades 12 avaient reçu des injections de biiodure de mercure dans l'intervalle des injections de 606, et parmi ceux que nous n'avons pas perdus de vue, trois seulement n'avaient pas suivi de traitement mercuriel depuis lors. Dans la pratique du traitement abortif, cette adjonction de quelques centigrammes de biiodure paraît avoir moins d'intérêt que vis-à-vis des autres accidents, parce que le succès du traitement abortif dépend surtout de la rapidité d'action du médicament, de son activité immédiate, ce qui est le propre du 606, tandis que le mercure agit plus lentement et plus longuement : pourtant il est probable que son action préventive

intervient aussi pour assurer le silence ultérieure de la maladie, c'est pourquoi nous pensons que cette adjonction du mercure, fût-ce en quantité faible, doit être néanmoins pratiquée ; mais le point capital à notre avis, le complément indispensable du traitement abortif, c'est l'application ultérieure du traitement mercuriel régulier, au moins pendant deux ou trois ans « a priori », et plus longuement si l'on voit survenir une réaction de Wassermann positive.

Outre ses bons résultats thérapeutiques, l'association du mercure et du salvarsan a paru fréquemment atténuer les dangers de celui-ci. Contrairement à ce qu'on pourrait croire au premier abord, il résulte des études de plusieurs auteurs sur ce point spécial que les toxicités propres du mercure et du salvarsan ne s'additionnent pas, comme le font leurs propriétés spirillicides ; en pratique, les neurorécidives ont paru moins nombreuses qu'avec le seul traitement arsenical : beaucoup d'auteurs ont signalé ce fait : Fabry dont nous avons cité tout à l'heure la statistique éloquente, n'a plus observé d'accidents depuis qu'il associe le traitement mercuriel au 606. Neisser, Driesseker, Gennerich n'ont pas observé de neurorécidives avec le traitement mixte : s'inspirant de ces bons résultats, Audry, Ravaut, et beaucoup d'auteurs, conseillent, pour prévenir ces accidents, d'associer les deux médicaments, et même, s'il existe des signes permettant de redouter une localisation nerveuse ou méningée de l'infection, de commencer le traitement par le mercure seul, pendant 10 à 15 jours, avant de faire intervenir le 606. Malgré ces précautions, on a publié pourtant plusieurs cas de neurotropisme survenus après

le traitement mixte, identiques aux cas observés avec le seul 606 : Fage et Gendron en ont cité deux cas, survenus peu de temps après le traitement par le 606 et le cyanure ; ces deux accidents ont d'ailleurs guéri facilement, l'un de lui-même, l'autre par le mercure ; ces auteurs se demandent si dans ces cas le neurotropisme n'est pas dû à l'insuffisante proportion du salvarsan. Mlle Ettinger, dans sa thèse, réunit plusieurs autres cas analogues. Sur les deux cas de méningotropisme rapportés dans ce travail, tous deux avaient reçu du mercure ; l'un d'ailleurs est légèrement atteint, et l'autre est à peu près guéri. Néanmoins les neurorécidives après traitement associé paraissent en moyenne moins nombreuses et moins graves que par le traitement arsénical seul, et la majorité des auteurs continuent à ce point de vue à conseiller cette association.

En somme, cette méthode de traitement associé utilise les propriétés cicatrisantes et rapidement stérilisantes du 606 vis-à-vis des accidents en évolution ; elle profite également de l'action parfois supérieure de ce médicament dans les cas où le mercure seul n'agirait pas ; elle utilise d'autre part l'action curative prolongée, et préventive du mercure ; enfin elle a donné jusqu'à présent à ceux qui l'ont employée des résultats en moyenne supérieurs à ceux obtenus avec chacun des deux médicaments appliqué isolément, et elle semble présenter moins d'aléas au point de vue des récidives et des neurorécidives.

A la période primaire de la neurorécidive, cette méthode permet d'effectuer un traitement très intense, avec des doses raisonnables de salvarsan ; sur les accidents secondaires et tertiaires elle agit en général plus rapi-

dement que l'un de ces traitemnts isolé ; nous avons constaté nous-mêmes fréquemment et l'appliquons pour cette raison le plus souvent possible. Au point de vue de la stérilisation, du traitement abortif, cette méthode a donné jusqu'à présent des résultats immédiats en moyenne supérieurs à ceux du salvarsan employé seul ; surtout au point de vue sérologique. ce qui est d'un bon augure, au point de vue de son action préventive et à longue échéance ; enfin, loin de concourir à des effets toxiques, les deux médicaments associés ont paru faciliter mutuellement la tolérance de l'organisme à leur égard. Voilà certes plus qu'il n'en faut pour faire adopter généralement cette méthode, qui d'ailleurs gagne chaque jour des partisans, et c'est, compris de cette façon, comme complément, comme associé du mercure, que le 606 est à notre avis considéré d'après sa valeur réelle, et qu'il donnera les résultats les plus bienfaisants et les plus fidèles.

CONCLUSIONS

L'activité thérapeutique du 606 vis-à-vis des accidents de la Syphilis en général est incontestable. Sous son influence les lésions cutanées et muqueuses aux diverses périodes de la maladie disparaissent deux ou trois fois plus vite que sous l'influence du traitement mercuriel d'intensité moyenne. Les principes de cette activité du 606 sont : la destruction très rapide du tréponème au niveau des lésions, la résolution des infiltrats néoplasiques dans les lésions étendues et anciennes, l'activation énergique des processus cicatriciels.

La propriété dominante de l'arsenobenzol est la rapidité de ses effets sur les accidents ; son action immédiate est en général sensiblement supérieure à celle du mercure. Par contre il ne semble pas avoir des effets plus prolongés, à plus longue échéance que ce dernier médicament, ni une action préventive supérieure.

Vis-à-vis des manifestations syphilitiques tardives et de la parasyphilis, le 606 s'est montré rarement supérieur au mercure, il est en général peu actif, souvent dangereux.

Le salvarsan est capable de guérir des lésions de modalité secondaire ou tertiaire traitées sans succès par le

mercure ; vis-à-vis des accidents cutanés dits « résistants » il est plus efficace que ce dernier.

Il trouve ses indications particulières dans le traitement des syphilides cutanées très étendues ou de type ulcéreux, destructif, et dans les cas où le mercure a échoué ou n'est pas toléré, dans les accidents graves et dans les formes à évolution rapide, telles que la Syphilis maligne précoce ou les lésions gommeuses à tendance rapidement destructive.

La Syphilis viscérale ne constitue pas une contreindication « a priori » au traitement par l'arsenobenzol ; ainsi les cardiopathies bien compensées, les affections respiratoires non aiguës et limitées, les néphrites sans grande imperméabilité rénale, admettent l'usage de ce médicament ; mais il doit toujours dans ces cas être manié très prudemment et à dose faible : cette réserve est plus formelle encore pour les lésions du système nerveux et des méninges.

L'injection unique de salvarsan doit être rejetée comme insuffisante, si l'on veut obtenir un effet durable ; il en est de même de l'injection intramusculaire ou sous-cutanée, parce que très douloureuse, moins pratique et beaucoup moins active que l'injection intraveineuse.

La stérilisation de la Syphilis paraît actuellement un but chimérique, réalisable exceptionnellement ; de nombreuses Syphilis s'éteignent d'ailleurs spontanément ou à la suite du traitement mercuriel.

Le salvarsan agit sur la réaction de Wassermann beaucoup plus rapidement et plus régulièrement que le mercure. Cette réaction doit être considérée comme un symptôme capital de la Syphilis et son apparition commande

la reprise du traitement, même en l'absence d'accidents cliniques. La réciproque ne saurait être admise : c'est-à-dire qu'il n'est pas légitime de croire à la guérison d'un syphilitique, de cesser le traitement, ou d'autoriser le mariage, sur la foi d'une réaction de Wassermann négative : cette réaction peut changer de sens du jour au lendemain, à toutes les périodes, elle peut même être négative et coexister avec des accidents cliniques en évolution : le Wassermann négatif mérite en somme peu de confiance.

Le traitement abortif de la Syphilis par le 606 ne saurait être jugé actuellement, ainsi d'ailleurs que le fond de la question. En traitant l'accident primaire dès les premiers jours de son éclosion, par des injections répétées de 606, on parvient à éviter l'apparition d'accidents secondaires pendant les six à quinze premiers mois de la Syphilis, dans 50 à 70 pour cent des cas en moyenne, d'après les diverses statistiques des auteurs ; il empêche dans une proportion un peu moindre l'apparition de la réaction de Wassermann dans le sérum du malade. Mais l'expérience actuelle ne permet pas de poser des conclusions anticipées sur l'avenir des malades soumis à ce traitement. Quoi qu'il en soit, les tentatives correspondantes de traitement abortif par le mercure ont donné en général des résultats inférieurs. Les cas de réinfection syphilitique publiés à l'appui de la guérison complète sont très souvent de simples récidives chancriformes ; les cas authentiques ne sont pas un argument aussi absolu qu'on pourrait le croire en faveur de la stérilisation de la maladie ; la majorité de ces cas peuvent être en effet considérés comme des faits de superinfection,

l'immunité dans la Syphilis n'étant pas absolue ; d'ailleurs un grand nombre de ces analogues ont été observés chez des malades non traités ou traités par le mercure.

Les récidives après le traitement par l'arsenobenzol sont à peu près aussi fréquentes qu'après le traitement mercuriel ; elles sont, dans les premiers mois, moins rapides, sans doute à cause des doses plus considérables de médicament administrées d'un seul coup.

Parmi les faits nombreux publiés sous le nom de « neurorécidives », il y a lieu de distinguer les neuroréactions précoces, rarement graves et curables par le salvarsan ou arsenicale vraie, assez rares jusqu'à présent, enfin les récidives syphilitiques proprement dites : celles-ci sont dans la majorité des cas curables par le salvarsan ou mieux par le mercure ; même en admettant la nature syphilitique certaine de ces accidents, il n'en demeure pas moins qu'ils sont plus fréquents qu'avec le traitement mercuriel, et le médicament paraît responsable de la localisation intensive de cette récidive ; mais l'imprécision et la part d'inconnu qui demeurent attachées à cette question ne permettent pas actuellement d'établir des indications prophylactiques efficaces.

Le 606 s'est en somme révélé comme un médicament d'attaque, comme un véritable traitement d'assaut contre la plupart des accidents et contre la propagation de l'infection au début. Il n'est pas possible de négliger systématiquement un remède aussi actif, aussi rapide. D'autre part on ne peut préjuger de son efficacité ultérieure, de sa valeur comme traitement de fond de la Syphilis ; et tant que de longues années d'expérience n'auront pas consacré cette action préventive et définitive, on

n'aura pas le droit de renoncer au mercure, qui, dans le traitement de fond et l'extinction progressive de la maladie, a fait ses preuves.

Dans ces conditions, la méthode la plus sûre, la plus active, le maximum de rendement en quelque sorte, peut être obtenu par l'association de ces deux médicaments, par leur administration simultanée au moment des accidents, et par la continuation régulière et très prolongée du traitement mercuriel.

Vu : le Président de la Thèse :

Le 12 décembre 1912.

SIMON.

Vu : le Doyen de la Faculté :

Le 13 décembre 1912.

GROSS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie :

Le 16 décembre 1912.

ADAM.

BIBLIOGRAPHIE

- ALMKVIST. — Considérations cliniques sur la réaction de Wassermann dans la Syphilis. (Dermatol. Zeischrift, mai 1911, *in* Presse Médicale, 1911, p. 1023.)
- ALT. — Das neueste Ehrlich-Hata præparat gegen syphilis. (Münch. Mediz. Wech, 1910, n° 11.)
- ANGEL. — Contribution à l'étude du traitement mercuriel intensif et de ses résultats dans la paralysie générale. (Thèse, Paris, 1910.)
- AUDRY. — Pour et contre l'arsénobenzol. (Province Médicale, 1912, n° 5.)
- Sur la Syphilis abortive et l'abortion de la Syphilis. (Province Médicale, 7 janvier 1911.)
 - Résultats immédiats obtenus dans le traitement de la Syphilis par l'injection intraveineuse d'arsénobenzol. (Annales Dermat. et Syp., juillet 1911.)
 - Sur une singulière récurrence de syphilis ; récurrence « ab initio ». (Annales de Dermat., avril 1912.)
 - Syphilis, arsénobenzol, neuro-récurrence, et neuro-réaction. (Prov. Médicale, 1911, n° 43.)
 - Sur les neuro-récurrences syphilitiques postérieures aux cures d'arsénobenzol, sur leur cause et le moyen de les prévenir. (Prov. médicale, 1911, n° 44.)
 - Sur les neuro-récurrences syphilitiques postérieures aux cures d'arsénobenzol, neuro-récurrences et neuro-réactions. prévenir. (Prov. Médicale, 1911, n° 44.)
 - Syphilis-Arsénobenzol, neuro-récurrences et neuro-réactions. (Prov. Médicale, 1911, n° 46.)
- BALZER et Mlle CONDAT. — Méningo-encéphalite mortelle consé-

- cutive à deux injections intra-veineuses d'arsénobenzol. (Soc. fr. Dermat., janvier 1912.)
- et GARSAX. — Action tardive du Salvarsan et de l'Hectine dans le traitement de la Syphilis. (Soc. fr. Dermat., février 1911.)
 - et GOMLEWSKY. — Contribution à l'étude du traitement de la Syphilis par le 606. (Soc. fr. Dermat. et Syp., novembre 1911.)
 - et GODLEWKY. — Contribution à l'étude du dosage des injections de dérivés arsénicaux insolubles. (Soc. fr. Dermat., juillet 1911.)
- BAR. — Quatre observations de femmes enceintes traitées par le 606. (Soc. d'Obstétrique in Presse Médicale, 1911, p. 147.)
- Résultats donnés par le Salvarsan à la clinique Tarnier. (Académie de Médecine, 30 octobre 1911.)
- BARRIEK. — Un cas de syphilis traité dès le début par le 606. Récidive rapide. (Bulletin Médical, 5 novembre 1910.)
- BAUDOUIN. — Polyencéphalite syphilitique. Guérison par le 606. (Soc. Méd. Hop., 14 juin 1912.)
- BAYET. — Le traitement de la Syphilis par l'Arsénobenzol. Etude clinique et sérodiagnostique de 100 cas. (Soc. fr. Dermat., novembre 1910.)
- L'Arsénobenzol dans le traitement de la Syphilis. (Annales des Mal. Vénér., novembre 1910.)
- BAYET, DUJARDIN et DESNÈUX. — Le traitement de la Syphilis par l'arsénobenzol. La méthode des doses fortes et rapidement répétées. (Soc. Dermat., juillet 1911.)
- Les neurorécidives après les injections de Salvarsan et leur signification. (Soc. Dermat., juillet 1911.)
- BEHAEGEL. — Non persistance des effets du 606 dans un cas de syphilis maligne. (La Clinique des Hôp. de Bruxelles. In Bulletin Méd., 14 décembre 1910.)
- BENARIO. — Zur Statistik und Therapie der Neurorecidiven unter Salvarsanbehandlung. (Münch. Mediz. Woch., 1911, n° 14.)
- Ueber syphilitische Recidiv insbesondere soloche nach Quecksilberbehandlung. (Münch. Mediz. Woch., 1911, n° 1.)
 - Les variations dans les symptômes au cours de la syphilis nerveuse. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 26. In Presse Médicale, 1911, p. 758.)
- BERGER. — Statistisches und Klinisches zur Salvarsantherapie der Syphilis. (Münch. Mediz. Woch., 1912, n° 15.)
- BERING. — Un cas de réinfection syphilitique. (Münch. Mediz. Woch., 1911, n° 18. In Presse Médicale, 1911, p. 696.)
- BERTARELLI, PASINI et ROTELLI. — Résultats obtenus dans plu-

- sieurs cas de Syphilis traités par le 606. (Annales Mal. Vénér., octobre 1910.)
- EIZZORERO. — Influence du traitement ioduré sur la réaction de Wassermann. (Rapporté in Annales de Dermat., 1912, p. 509.)
- ELASCHKO. — Kritische Bemerkungen zur 606 Behandlung (Berliner Klin. Woch., 1910, n° 35.)
- BODIN. — Un cas de récidence d'accidents syphilitiques après deux injections de 606. (Soc. fr. Dermat., février 1911.)
- Un an de pratique des injections intraveineuses du 606. (Académie de Médecine, 2 avril 1911.)
- BOKAY (J. von), VERMES et Z. von BOKAY. — Die Heilwirkung des Salvarsans bei der Lues der Kinderalters. (Wiener. Klin. Woch., 1911, n° 17.)
- BOROWSKY. — Réinfection syphilitique. (Russki Wratch, in Annales de Dermat., 1899, n. 295.)
- ERAILLON. — Méningite syphilitique subaiguë avec hémicontraction faciale ; traitement par le mercure et le 606. (Soc. Méd. Hôp., 1^{er} décembre 1911.)
- BREUCQ. — Résultats du traitement mercuriel dans le tabès et les arthropathies tabétiques. (Thèse Lille 1910.)
- BROCO. — Des conditions qui gouvernent la cicatrisation de certaines syphilides tertiaires ulcéreuses. (Bulletin médical 14 décembre 1910.)
- BROCO et FERNET. — Accidents simulant des réinfections après un traitement mixte par le Salvarsan et le mercure. (Soc. fr. Dermat. novembre 1911.)
- BROCO, FERNET et FRANÇON. — Statistique de cas de Syphilis traités par le Néosalvarsan. (Soc. fr. Dermat., juillet 1912.)
- BROCO et Le BLAYE. — Deux cas de Syphilis traités par le 606. (Soc. fr. Dermat., janvier 1911.)
- Quelques réflexions sur la valeur comparative du 606 et des anciennes méthodes dans le traitement de la Syphilis. (Soc. fr. Dermat., nov., 1910.)
- BROCO, CIVATTE et FRAISSE. — Notes sur les injections de cacodylate iodohydrargyrique. (Soc. fr. Dermat., juillet 1901.)
- BRUHNS. — Zur Frage der Therapie mit 606. (Berliner Klin. Woch. 1910, n° 50.)
- BURNIER. — Critique des résultats publiés, obtenus jusqu'à ce jour avec le 606 dans le traitement de la Syphilis. (Annales des maladies vénériennes 1910.)
- BUSCHKE. — Klinische und experimentelle Beobachtungen über Syphilis maligna nebst einigen Bemerkungen über 606. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 1.)

- CARLE. — L'arsénobenzol. Quelques résultats personnels. Essai de mise au point. (Lyon médical, 25 février 1912.)
- CASONI. — Infl. de quelques médicaments sur la réaction de Wassermann. (Presse médicale, 14 janvier 1911, p. 35.)
- DU CASTEL. — Syphilis récidivante. — Soc. fr. de Dermat. et Syph., février 1898.)
- DU CASTEL et PARAF. — Méningite syphilitique aiguë traitée par l'arsénobenzol. (Soc. fr. Dermat., février 1898.)
- CHEVALIER-SEYVET. — Des injections de dioxymidoarsénobenzol, manuel opératoire et accidents. (Thèse Lyon 1910.)
- CHIARI. — Kasuistik der Salvarsanwirkung bei Lues der oberen Luftwegen. (Berliner Klin. Woch. 1911, n° 35.)
- CHIRAY et POULARD. — Un cas de Syphilis tertiaire osseuse guéri par le 606, après échec de tous les autres agents thérapeutiques. (Soc. méd. hôp., 18 novembre 1910.)
- CLOSIER. — Surdité bilatérale après 606. (Presse médicale 1912 p. 17.)
- COHEN. — Zwei bemerkenswerte Augenerkrankungen nach Salvarsan. (Berliner Klinische Wochenschrift, 1911, n° 49.)
- DARIER et LIBERT. — A propos du Néosalvarsan. (Soc. fr. de Dermat., juillet 1912.)
- DA SILVA. — Une année de pratique du Salvarsan à la consultation de dermatologie et de syphiligraphie de l'hôpital Saint-Joseph à Lisbonne. (Soc. fr. Dermat. et Syphil., mai 1912.)
- DECLoux et GAUDUCHEAU. — Ectasie aortique et Salvarsan. (Soc. méd. Hôp., 3 mai 1912.)
- DESNEUX et DUJARDIN. — Die Neurorecidiven nach Behandlung der Syphilis mit Salvarsan (Münch., Mediz., Woch., 1911, n° 23.)
- DIDAY et DOYON. — Thérapeutique des maladies vénériennes. (Paris, Masson 1876.)
- DÉSSEKER. — Sur les neuro-récidives après le Salvarsan (Corresp. blatt für Schweizer Aertze, in Annales Dermatol. 1912, p. 330.)
- DÉSSEKER. — Accidents nerveux passagers consécutifs au 606. (Corresp.-Blatt für Schweizer Aertze, 10 janvier 1912.)
- DERTLIN. — Salvarsanbehandlung bei Säuglingen. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 12.)
- DREYFUS. — Etude critique des cas de mort attribués au 606. (Thèse de Genève 1912.)
- DU BOIS. — Syphilis récidivées après 3 injections de Salvarsan et malgré une réaction de Wassermann devenue négative. (Soc. fr. de Dermat. et Syphil., novembre 1911.)
- DUHOT. — Unerwartete Resultate bei einem heredosyphilitis-

- chen Säugling durch die Behandlung seiner stillenden Mutter mit 606. (Münch. Mediz. Woch., 1910, n° 35.)
- DUJARDIN et DESNÈUX. — A propos du traitement de la Syphilis par le Salvarsan. (Soc. Clin. des Hôp. de Bruxelles. *In* Presse Médicale, 1911, p. 581.)
- EHLERS. — Un cas de mort après une injection du 606 chez un paralytique général. (Münch. Med. Woch., 1910, n° 40, et Académie de Médecine, 3 janvier 1911.)
- EHRLICH. — Nervenstörungen und Salvarsanbehandlung. (Berliner Klin. Woch., 1910, n° 51.)
- Du Salvarsan. (Discours d'ouverture de la 83^e assemblée des naturalistes et médecins allemands à Carlsruhe, 21 septembre 1911.) (Berliner Klinische Wochenschrift.)
 - Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke. (Münch. Mediz. Wochenschrift, 1911, n° 1.)
 - Lettre à M. Netter. (Académie de Médecine.)
 - et HATA. — La Chimiothérapie expérimentale des Spirochètes : Syphilis, fièvre récurrente, spirillose des poules, frambœsia. (Édit. française par Emery, Paris, Maloine, 1911.)
- EMERY. — De l'origine des neuro-récidives dans la salvarsanothérapie et des moyens d'y remédier. (La Clinique, 15 mars 1912.)
- Comment doit être préparée l'injection de Salvarsan et à quelle dose doit-on injecter ce médicament ? (La Clinique, 3 novembre 1911.)
 - 80 cas de Syphilis traités par le 606. (XI^e congrès français de médecine, Paris, octobre 1910.)
 - Notes sur les injections de 606. (Soc. fr. Dermat. et Syph., novembre 1910.)
 - A propos d'une lettre du professeur Ehrlich. (Soc. fr. Dermat., novembre 1910.)
 - Traitement de la Syphilis par le Dioxyamidoarsénobenzol. (Paris, O. Dein, 1911.)
- EPSTEIN et PRIBRAM. — Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Wassermannsche Reaction und Quecksilberbehandlung. (Wiener Klin. Woch., 1910, n° 8.)
- FAGE et ETTINGER. — Accidents méningés tardifs survenus chez un syphilitique traité à la période du chancre par le Salvarsan et le mercure. (Soc. fr. de Dermat. et syph., mars 1912.)
- FAGE et GENDRON. — Cas de méningite survenus chez des syphilitiques traités par le salvarsan et le mercure. (Soc. méd. des Hôp., 17 novembre 1911.)
- FABRY et JERZYCKI. — Abortion de la Syphilis primaire par le Salvarsan. (Mediz. Klinik *in* Presse Médicale, 1912, p. 564.)

- FAURE. — Le 606 dans le tabes et la paralysie générale. (Soc. de Thérapeutique, 11 janvier 1911.)
- L'arsénobenzol dans le traitement des accident nerveux parasyphilitiques. (Bulletin général de Thérapeutique, 1911, p. 137.)
- DE FAVENTO. — La cura della Sifilide col preparato 606. (Giornale ital. delle mal. veneree e della pelle, 1910, vol. 51.)
- FERNET et Mlle ETTINGER. — Association des injections de 606 et de cyanure de mercure dans le traitement de la Syphilis au début. (Progrès Médical, 14 octobre 1911.)
- FILARETOPOULO. — Des arsénicaux dans le traitement de la Syphilis. (Soc. fr. Dermat. et Syph., juillet 1911.)
- FINGER. — Die Behandlung der Syphilis mit Arsénobenzol. Wiener Klin. Woch., 24 novembre 1910.)
- Accidents graves chez des malades traités par le salvarsan. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 18. In presse Médicale, 1911, p. 639.)
- FINGER. — La Syphilis et les maladies vénériennes. 3^e édition française par P. Spillmann, M. Doyon, L. Spillmann. (Paris, Alcan., 1909.)
- FISCHER. — Die Bewertung der Wassermannschen Reaktion für die Frühdiagnose und die Therapie der Syphilis. (Medizinische Klinik, 1909, n° 47.)
- FOURNIER. — Ablation d'un chancre induré au 3^e jour. Accidents secondaires dans les délais habituels. (Soc. fr. Dermat., juin 1898.)
- FRÄNKEL et GROUVEN. — Erfahrungen mit dem 606. (Münch. Mediz. Woch., 1910, n° 3.)
- FRENKEL-HEIDEN. — Die Anwendung des Ehrlich-Hataschen Mittels bei Nerven Krankheiten (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 45.)
- FREY. — Ueber die Wirkung der Enesol auf die metaluetischen Nervenerkrankungen und auf die Wassermann'sche Reaktion. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 26.)
- FRIBES. — Des pseudo-chancres après un traitement intense au premier stade de la Syphilis. (Dermatol. Zeitschrift, juin 1911. In Presse Médicale, 1911, p. 1044.)
- GARCIN. — Etude critique des applications de l'Arsénobenzol. (Thèse de Paris, 1911.)
- GARIN et LAURENT. — 200 cas de réaction de Wassermann. (Presse Médicale, 2 juillet 1910.)
- GASTOU. — Tumeur du médiastin. Syphilôme probable avec troubles laryngés et respiratoires rapidement disparus par une injection de 50 centigram. d'Arsénobenzol. (Soc. fr. Dermat. et Syph., novembre 1910.)
- Du contrôle de l'action du traitement mercuriel et arsénical sur les accidents et l'évolution de la Syphilis par

- les modifications du séro-diagnostic. (Soc. fr. Derm., juillet 1911.)
- Des conditions scientifiques de l'étude de l'action curative du 606 dans la Syphilis. (Soc. de Méd. de Paris, *in* Presse Médicale, 1910, n° 7.)
- GAUCHER. — Sur la valeur comparative de l'arsenic organique et du mercure dans le traitement de la Syphilis. (Académie de Médecine, 15 novembre 1910.)
- GAUCHER. — Leçon sur le traitement de la Syphilis. (Presse Médicale, 1912, n° 40.)
- Les morts par le 606. (Académie de Médecine, 6 février 1912.)
- Mort par le 606. (Académie de Médecine, 31 octobre 1911.)
- et GIROUX. — Syphilides cutanés 50 ans après le chancre. (Soc. fr. Dermat et Syph., juin 1912.)
- et GUGGENHEIM. — Accidents auriculaires au cours du traitement de la Syphilis par les produits arsénicaux organiques. (Presse Médicale, 1911, n° 48.)
- GAUCHER et GUGGENHEIM. — L'arsenic organique dans le traitement de la Syphilis. (Soc. Méd. Hôp., 23 février 1910.)
- A propos de l'Arséno-Résistance. (Soc. Méd. Hôp., 17 février 1911.)
- PARIS et SABARÉANU. — La réaction de fixation chez les syphilitiques, au point de vue diagnostique, thérapeutique et pronostique. (Soc. Méd. Hôp., 15 février 1910.)
- GELLÉ. — Nerf acoustique et Salvarsan. (Congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie. *In* Presse Méd., 1912, p. 501.)
- GENNERICH. — Troisième compte rendu du traitement de la Syphilis par le Salvarsan à l'hôpital de la marine de Kiel. (Rapporté *in* Annales de Dermat., 1912, n°s 8-9.)
- Ueber Syphilisbehandlung mit Ehrlich 606. (Berliner Klin. Woch., 1910, n° 38.)
- GÉRONNE. — Die intravenöse Therapie der Syphilis mit 606. (Berliner Klin. Woch 1910, n° 48.)
- et GUTMANN. — Unsere bisherigen Erfahrungen über die Abortivbehandlung des Syphilis mit Salvarsan. (Berliner Klin. Woch., 22 novembre 1911.)
- Ueber Neurotropie des Salvarsan. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 11.)
- GEYER. — La Therapia stérilisans magna. (Deutsche Mediz. Woch., 1911, n° 33. *In* Presse Médicale, 1911, p. 783.)
- GILBERT BALLET et HIRSCHMANN. — Troubles oculaires et auditifs consécutifs à l'emploi de l'Hectine. (Presse Médicale, 1911, n° 75.)
- GLÜCK. — Kurzer Bericht über 109 mit 606 behandelten Luesfälle. Münch. Mediz. Woch., 1910, n° 31.)

- GOLDMANN. — Paralyse bilatérale du facial et de l'auditif après le Salvarsan. (Wiener Klin. Woch., in Presse Médicale, 1912, p. 271.)
- GOUGET. — Syphilis, néphrite, et Salvarsan. Presse Médicale, 1911, n° 407.)
- GRASSMANN. — Quelles sont les affections cardiaques qui présentent une contreindication à l'emploi du 606 ? (Münch. Mediz. Woch., 1910, n° 42.)
- GUÉNOT. — Contribution à l'étude de l'Arsénobenzol 606. (Thèse de Paris, 1912.)
- GUILLAIN et RAVAUT. — Hémiplegie de la période secondaire, terminée par la mort malgré un essai de traitement par le 606. (Soc. méd. hôp., 10 novembre 1910.)
- GUTMANN. — Der Einfluss dreifacher intravenöser Salvarsaninjektion auf die Wassermannsche Reaktion. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 9.)
- Reinfection syphilitica oder Pseudoprimäraffekt ? (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 28.)
- HALLOPEAU. — Sur un perfectionnement du traitement abortif de la Syphilis. (Soc. fr. Dermat, février 1910.)
- De l'Hectine et du 606 dans le traitement abortif de la Syphilis. (Acad. de Méd., 1910.)
- A propos de l'Hectine et du 606. (Acad. de Méd., 18 octobre 1910.)
- HAUSSMANN. — Un cas de tumeur gommeuse de l'estomac guérie par le Salvarsan. (Münch. Med. Woch., rapporté in Presse Médicale, 1911, p. 536.)
- HEIM. — Pseudochancres au cours de la Syphilis. (Dermat. Centralblatt., in Presse Médicale, 1912, p. 404.)
- HERXHEIMER. — Arsénobenzol und Syphilis. Deutsche Mediz. Woch., 1910, n° 33.)
- Arsénobenzol und Syphilis. (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1910, n° 33.)
- HEUCH et JAFFÉ. — Weitere Mitteilungen über das Ehrlichsche Dioxyamidarsénobenzol. (Deutsche Mediz. Woch., 8 février 1911.)
- HEUSS. — Die Behandlung der Syphilis mit 606. (Corresp. Blatt für Schweizer Aertze, 1^{er} janvier 1911.)
- Traitement de la Syphilis. (Corresp. f. Schweizer Aertze, rapporté in Annales de Dermat., 1901, p. 1017.)
- HEUSER. — Neurotropie et dépôts de Salvarsan. (Mediz. Klinik., 1911, n° 15, in Presse Médicale, 1911, p. 704.)
- HOFFMANN. — Diagnostische und Therapeutische Bedeutung der Spirochæte pallida, nebst Bemerkungen über die wirksamste Bekämpfung der Syphilis (Deutsche Mediz. Woch., 1912, n° 7.)

- Gumma des Rückenmarkes (Münch. Mediz. Woch., 1912, n° 4.)
- et JAFFÉ. — Weitere Erfahrungen über Salvarsan. (Deutsche Mediz. Woch., 1911, n° 29.)
- HOWARD MORROW. — Treatment of malignant Syphilis. (Rapporté in Annales de Dermat., 1912, n° 8-9.)
- HUDELO et JOLLIVET. — Syphilis acquise récidivant malgré les cures répétées de 606 chez une malade présentant des stigmates de syphilis héréditaire. (Soc. fr. Dermat., décembre 1911.)
- MONTLAUR et BODINEAU. — Recherches cliniques et expérimentales sur le Néo-Salvarsan. (Soc. fr. Dermat. et Syph., juin 1912.)
- HÜGEL et RÜETE. — Unsere bisherige Erfahrungen mit dem 606. (Münch. Mediz. Woch., 1910, n° 39.)
- ISAAC. — Ergebnisse mit dem 606. (Berliner. Klin. Woch., 1910, n° 33.)
- IVERSEN. — Die Behandlung der Syphilis mit dem Präparat 606. (Münch. Mediz. Woch., 1910, n° 33.)
- JACQUET. — Sur un traitement surintensif plurimercureiel et discontinu de la Syphilis. (Académie de Méd., 2 mai 1911.)
- Eutrophie remarquable due au Salvarsan chez un syphilo-tuberculeux. (Soc. méd. Hôp., 15 décembre 1911.)
- JACQUET et DEBAT. — Essai sur l'action trophique du mercure et du Salvarsan chez les syphilitiques. (Annales de Dermat., août-septembre 1911.)
- JAMBON. — Traitement de la Syphilis par la préparation 606 d'Ehrlich. (Journal des méd. prat. de Lyon, 31 mars 1911.)
- JAWORSKI et LAPINSKI. — Ueber das Schwenden der Wassermanschen Reaktion bei syphilitischen Erkrankungen. (Wiener Klin. Woch 1909, n° 42.)
- JEANNIN. — Des résultats donnés par le Salvarsan en obstétrique. (Presse méd., 6 janvier 1912.)
- JEANSELME. — Indications et contreindications de l'Arsénobenzol. (Soc. de l'Internat., 22 décembre 1910.)
- JEANSELME, LAIGNEL-LAVASTINE et TOURAINE. — Notes sur 50 cas de Syphilis traités par le 606, à l'hôpital Broca. (Soc. méd. Hôp. Paris, 19 octobre 1910.)
- JEANSELME et TOURAINE. — Notes sur les variations de la réaction de Wassermann après l'injection de 606. (Soc. fr. Dermat., novembre 1910.)
- JEANSELME et VERNES. — Réinfection syphilitique chez deux sujets guéris par le Salvarsan. (Soc. fr. Dermat. et Syph., novembre 1911.)
- JEANSELME et VERNES. — De la réaction de Wassermann appliquée à la Toedliche Hemiplegie nach Salvarsaneinspritzung bei

- quée au traitement de la Syphilis. (Soc. méd. hop., 1^{er} mars 1912.)
- JENSON. — Die Behandlung der Syphilis mit Arsacetine. (Dermatol. Zeitschrift, in Annales de Dermatol. 1910, p. 476.)
- KIRALYFI. — Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Wassermannsche Reaktion und anteluetische Behandlung. (Wiener Klin. Woch 1910, n° 5.)
- KLAUSNER. — Un cas de réinfection syphilitique. (Munch. Mediz. Woch, in Presse médicale 1912, p. 130.)
- KLINBERGER. — Erfahrungen über Salvarsanbehandlung syphilitischer und metasiphilitischer Erkrankungen des Nervensystems. (Berliner Klin Woch. 1912, n° 10.)
- KNAUR. — Präventivbehandlung der Syphilis mit Salvarsan (Wiener Klin. Woch 1911, n° 13.)
- KOLLER. — Réinfection syphilitique. (Soc. Berlinoise de Dermat. in Annales de Dermatol. 1898, p. 203.)
- KOPLITOWSKI. — Zur Behandlung der Syphilis mit Salvarsan in kleinen Dosen. (Dermatol. Centralblatt. 1912, n° 5.)
- KOWALEWSKY. — Neuritis optica als Recidive nach 606. (Berl. Klin. Woch. 1910, n° 4.)
- KOWNATZKI. — Surdité bilatérale due à une Syphilis datant de six mois. (Deutsch. Mediz. Woch., in Presse médicale, 1912, p. 68.)
- KREFTING. — Un cas certain de réinfection syphilitique. (Deutsch. Mediz. Woch. in Presse Médicale 1912, p. 130.)
- KREN. — Ueber Syphilisbehandlung mit Ehrlichs Heilmittel. (Wiener Klin. Woch. 1910, n° 45.)
- KROMAYER. — Theoretische und Praktische Erwägungen über 606. (Berliner Klin. Woch. 1910, n° 34.)
- KÜFTING. — Remarques sur le traitement abortif de la Syphilis par le Salvarsan et sur la toxicité de celui-ci. (Annales Dermat. et Syph., juillet 1912.)
- LAIGNEL-LAVASTINE et PORTRET. — Leucoplasie buccale intense guérie rapidement par une injection de Salvarsan. (Soc. méd. hop., 28 avril 1911.)
- LAMBOSSY. — Le traitement de la Syphilis par les injections intraveineuses du Salvarsan. (Thèse Genève 1912.)
- DE LAPERSONNE et LÉRI. — Le 606 et les paralysies oculaires (Soc. de Neurologie, 2 février 1911.)
- LEBAR et DANIEL ROUTIER. — Syphilis maligne précoce secondotertiaire cutanée, traitée intensivement sans résultat par le mercure et l'hectagyre ; guérison complète et rapide des accidents par le 606. (Soc. méd. hop., 10 mars 1911.)
- LENGLET et SOURDEAU. — Ulcération chancriforme. Réinfection syphilitique. (Soc. fr. Dermat., mai 1909.)

- LÉON BERNARD. — Un cas de syphilis cérébro-spinale traité par le 606. (Soc. méd. hop. Paris, novembre 1910.)
- LEREDDE. — Action du Salvarsan sur les phénomènes douloureux chez les tabétiques. (Soc. fr. Dermat., juillet 1912.)
- LEREDDE. — La question des doses du 606. (Soc. Dermat. fr., décembre 1911.)
- A propos du 606. (XI^e congrès fr. de médecine, Paris, octobre 1910.)
- LEREDDE. — Guérison d'un cas de tabes par trois injections de Salvarsan. (Soc. fr. Dermat. et Syph., avril 1912.)
- Gomme du palais. Effondrement de la voûte palatine : insuccès du traitement mercuriel, guérison par le Salvarsan. (Soc. fr. Dermat., décembre 1911.)
 - Les récidives consécutives aux injections de 606 et la question des doses. (Soc. fr. Dermat. et Syph., avril 1912.)
 - Les accidents de l'Arsénobenzol et la question des doses. (Soc. fr. Dermat. et Syph., avril 1912.)
- LEREDDE. — La question des doses du 606. Soc. fr. Dermat., décembre 1911.)
- A propos du traitement abortif de la Syphilis. (Soc. fr. Dermat., mai 1911.)
 - Les règles nouvelles du traitement de la Syphilis (Soc. fr. Dermat., mai 1911.)
 - Le traitement du tabès par l'arsénobenzol et sa technique. (Bulletin général de thérapeutique, 1911, p. 253.)
 - A propos de la discussion sur l'Arsénobenzol. (Bulletin général de thérapeutique, 1911, p. 233.)
- LEREDDE et KUENEMANN. — Nouvelle étude sur les accidents mortels attribués au 606. Les règles du traitement par le Salvarsan. Soc. fr. Dermat., février 1912.)
- LEREDDE et KUENEMANN. — Les accidents du 606 et leurs causes. (Soc. fr. Dermat., décembre 1911.)
- LEREDDE et KUENEMANN. — Stérilisation de la Syphilis à la période primaire. Statistique de 20 cas. (Soc. fr. Dermat. et Syph., janvier 1912.)
- LÉRI. — Technique et pratique du 606. (Province médicale, 1911, n° 2.)
- LESSER. — Zur Behandlung der Syphilis mit dem 606. (Dermatol. Zeitschrift 1910, n° 23.)
- Hypéridéal und Salvarsan. (Berliner Klin. Woch. 1911, n° 23.)
- LETULLE et BERGERON. — La réaction de Wassermann comme moyen de recherche de la Syphilis latente. (Académie de médecine, 11 avril 1911.)
- LEVINSTEIN. — Nerf auditif et Salvarsan. (Mediz. Klinik, in Presse médicale 1912, p. 754.)

- LÉVY. — Les injections intra-rachidiennes de sels mercuriels. (Thèse Paris, 1910.)
- LÉVY-BING, DUREUX et DOGNY. — Etude du liquide céphalo-rachidien chez les syphilitiques traités par le Salvarsan. (Annales des mal. vénér., 1912, n° 2.)
- LIPSCHITZ. — Superinfectio Syphilitica. (Archiv für Dermatol. und Syph., 1911, 109, p. 3.)
- LOAEC et ROLLET. — Injection d'Arsénobenzol, récédive. (Lyon médical, 30 avril 1911.)
- LUMIÈRE et CHEVROTIER. — Toxicité des composés mercuriels et arsénicaux associés. (Société de Thérapeutique, 6 décembre 1911.)
- MALLEIN. — La fausse embolie pulmonaire au cours des traitements mercuriels. (Annales de Dermatologie, juillet 1911.)
- MARCOGLOU. — Deux cas de Syphilis récidivante après traitement par l'hectine et le 606. (Soc. fr. Dermat. et Syp., juillet 1911.)
- MARCUS. — Quecksilbertherapie und Wassermanns Reaktion. (Archiv. für Dermat. und Syp., 1911, T 10 p. 17.)
- MARIE. — Note sur l'application de l'Arsénobenzol au traitement des troubles nerveux et cérébraux de la Syphilis et de la parasyphilis. (Soc. fr. Dermat. et Syp., janv. 1911.)
- MARIE et GOTTSHALK. — De l'emploi du 606 dans la parasyphilis et de la technique des injections. (Soc. méd. Hôp., 1^{er} décembre 1910.)
- MARNESCO. — Sur quelques résultats obtenus avec le 606 dans le traitement des maladies nerveuses. (Presse médicale, 1911, n° 8.)
- MARSHALL. — Réinfection syphilitique. (Rapporté in : Annales de Dermatologie 1912, p. 159.)
- MARTIN et DARRÉ. — Traitement de la Syphilis par les injections intraveineuses d'arsénobenzol. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 4 novembre 1910.)
- MAURIAC. — Le séro-diagnostic de la Syphilis. (Thèse de Bordeaux 1910.)
- MAX JOSEPH et SIEBERT. — Ueber das Ehrlichsche Syphilismittel. (Dermat. centralblatt, 1910 décembre, n° 3.)
- MEDIZINISCHE KLINIK. — Enquête sur les doses de Salvarsan. (Soc. fr. Dermat., février 1911.)
- MEISOWSKY et HARTMANN. — Beeinflussung der Symptome eines hereditär syphilitischen Säuglings durch das Serum von Luetischen die mit Ehrlichs Arsénobenzol. vorbehandelt waren. (Mediz. Klinik, 1910, n° 40.)
- MELUN. — Ancien syphilitique traité par l'Arsénobenzol : réinfection syphilitique. (Annales des mal. vénér. 1912, n° 2.)

- MICHAELIS. — Die subkutane Anwendung des Ehrlich-Hata'schen Syphilis Präparat. (Berlin. Klin. Woch., 1910, n° 2.)
- 110 Fælle von Syphilis behandelt nach Ehrlich Hata. (Berlin Klin. Woch., 1910, n° 33.)
- MILIAN. — Du rôle de la réaction de Wassermann dans le traitement de la Syphilis acquise et héréditaire. (Soc. Méd. Hôp., 23 février 1912.)
- Nouveau cas de réinfection syphilitique après traitement par le 606. (Soc. méd. hôp., 23 février 1912.)
- Le 606 et les troubles de l'ouïe. (Soc. méd. hôp., 15 mars 1912.)
- A propos de la réinfection syphilitique après traitement par le 606. (Soc. méd. hôp., 8 mars 1912.)
- Réinfection syphilitique chez un syphilitique traité par une seule injection de 606. (Soc. méd. hôp., 16 décembre 1910.)
- MILIAN. — Les doses de 606. La méthode des 4 injections. (Paris médical, 15 février 1911.)
- Le traitement abortif de la Syphilis par le 606. (Soc. fr. Dermat., mai 1911.)
- Roséole retardée 9 mois après un traitement par 4 injections intra-veineuses de 606 pratiquées au moment du chancre. (Soc. fr. Dermat., juin 1912.)
- La réactivation biologique de la réaction de Wassermann. (Soc. fr. Dermat., juillet 1911.)
- Accidents cérébraux et réaction d'Herxheimer. (Soc. Dermat. et Syph., mai 1912.)
- MILIAN et JEANSELME, LAIGNEL-LAVASTINE et TOURAINE. — Traitement de la Syphilis par les arsénicaux. Le 606. (11^e Congrès de médecine, Paris, octobre 1910.)
- MÖLLER. — Salvarsan während eines Jahres gesammelte Erfahrungen. (Deutsche Mediz. Woch., 1912, n° 3.)
- Mlle MONTREUIL. — La séro-réaction de Wassermann. (Thèse de Paris, 1909.)
- MUCHA. — Die Salvarsanbehandlung der Syphilis (Wiener Klin. Woch 1911, n° 27.)
- MÜLLER. — Zur differential diagnose zwischen Reinfektion syphilitica und sklerose ähnlicher Papeln. (Dermatologische Zeitschrift 1911, n° 7.)
- MÜLLER (H.). — Eigene Erfahrungen über Abortivkuren mit Kalomel und Salvarsan. (Münch-mediz. Woch. 1912, n° 1.)
- MÜLLER (J.). — Der Einfluss der Therapie auf die Wassermansche Reaction bei Spätsyphilis. (Deutsche Mediz. Woch. 1912, n° 6.)
- MULZER. — Zur kasuistik der Frühbehandlung der Syphilis mit Salvarsan. (Deutsche mediz. Woch., 1912, n° 14.)

- NEISSER et KUTZNITZKI. — Ueber die Bedeutung des Ehrlich'schen Arséno-benzol für die Syphilisbehandlung. (Berliner Klin. Woch. 1910, n° 32.)
- NEISSER. — Ueber das neue Ehrlich'sche mittel. Offener Brief an den Herausgeber. (Deut. Mediz. Woch. 1910, n° 33.)
- NETTER. — Les morts par le 606. (Académie de médecine, 20 février 1912.)
- NICOLAS et MOUTOT. — 15 mois de pratique du 606 à la clinique vénéréologique de l'Antiquaille de Lyon. (Soc. fr. Dermat. et Syph., mars 1912.)
- OUSTINOFF. — Réinfection syphilitique chez un médecin.
- PAWLOW. — Resultate längerer klinischer Beobachtungen über die Behandlung der Syphilis mit 606 (Dermatol. Zeitsch., 1912, n° 2.)
- PAYENNEVILLE. — Un an de pratique du 606 associé au mercure dans le traitement de la Syphilis. (Soc. de Méd. de Rouen, in Presse Médicale, 1912, p. 326.)
- PAYENNEVILLE et BATAILLE. — 3 cas de syphilis héréditaire tardive, traités par le 606. (Soc. fr. Dermat., février 1911.)
- PELLIER. — Le traitement de la Syphilis par le 606 d'après les travaux des auteurs allemands. (Annales de Dermat. et Syph., octobre 1910.)
- PICK. — Die Behandlung der Syphilis mit dem 606. (Wiener Klin. Woch., 1910, n° 42.)
- PIERRE MARIE, LÉRI et BARRÉ. — Amélioration brusque et considérable d'une paralysie de la troisième paire traitée par le 606. (Soc. Méd. Hôp., Paris, 28 octobre 1910.)
- PINARD. — L'immunité dans la Syphilis. Supérinfection et réinfection. (Thèse de Paris, 1910.)
- PINKUS. — Ueber spirochätenhaltige Spätrezidive der Sekundären Syphilis. (Archiv. für Dermat., 1912, p. 213.)
- PORT. — Du traitement de la Syphilis par le Salvarsan. (Mediz. Klinik., 1911, n° 12, in Presse Médicale, 1911, p. 663.)
- POLLAND et KNAUR. — Bericht über 50 mit 606 behandelte Luesfälle. (Wiener Klin. Woch., 1910, n° 43.)
- POLLITZER. — Salvarsan in Syphilis. (New-York, Medical Journal, 4 février 1911.)
- PROKHOROW. — Traitement de la Syphilis par le Cacodylate de soude. (Russky Wratch, in Presse Médicale, 1912, p. 48.)
- PUSER. — Zur Kenntniss der Behandlung congenitaler Syphilis beim Säugling durch Injektion von 606 bei der stillenden Mutter. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 1.)
- QUEYRAT. — Un an de pratique de l'Arsénobenzol. (Soc. fr. Dermat. et Syph., janvier, 1912.)
- Réinfection spécifique probable après traitement par le Salvarsan. (Bulletin Médical, 3 janvier 1912.)

- L'Arsénobenzol peut-il dans certaines conditions stériliser l'organisme des syphilitiques ? (Soc. Méd. Hôp., 16 février 1911.)
- Réaction de Wassermann après traitement par l'Arsénobenzol chez les sujets atteints de chancres syphilitiques. (Soc. Méd. Hôp., 29 décembre 1911.)
- RAVAUT et WEISSENBACH, — Des conditions dans lesquelles se manifeste l'arsénorésistance, au cours du traitement de la Syphilis par les composés arsénicaux. (Soc. Méd. Hôp., 16 décembre 1910.)
- Les réactions nerveuses tardives observées chez certains syphilitiques traités par le Salvarsan, et la méningo-vascularite syphilitique. (Presse Médicale, 1912, n° 18.)
- Syphilitides, ulcéreuses chancriformes du gland et du prépuce pouvant être prises pour une réinfection chez un syphilitique traité antérieurement par le 606. (Soc. Méd. Hôp., 1^{er} mars 1912.)
- RENAULT (Alex.). — Les accidents de neurotropisme observés à la période secondaire sont-ils dus à la Syphilis ou au Salvarsan ? (Soc. méd. hôp., 12 janvier 1912.)
- RIBOLLET. — Quelques propos sur les traitements intensifs et abortifs actuels de la Syphilis. (Journal des méd. prat. de Lyon, 15 décembre 1910.)
- RICHARD GRÜNFELD. — Zur Frühbehandlung des Syphilis. (Archiv. für Dermatol. und Syph., mars 1911.)
- RIEHL. — Ueber Syphilis behandlung mit Ehrlichs Heilmittel. (Wiener Klinische Woch., 1910, n° 45.)
- RIEHL. — Bemerkungen zur Ehrlichdebatte. (Wiener Klin. Woch., 1911, n° 1.)
- ROTHERMUNDT et DALE. — Recherches expérimentales sur l'arsénorésistance des spirochètes. (Deutsche mediz. Woch. in Presse médicale, 1912, p. 47.)
- ROUGET. — Mort à la suite d'une injection intraveineuse de 606. (Soc. méd. hôp., 15 décembre 1911.)
- RYTINA. — Report of the Treatment of Syphilis by intravenous injections of Salvarsan. (New-York medical journal, 4 mars 1911.)
- SADOUN. — Influence des traitements mercuriel et arsénical sur les modifications de la réaction de Wassermann dans la Syphilis. (Thèse de Paris, 1911.)
- SAINZ DE AJA. — Un caso mas de reinfeccion de Sifilis. (Actas Dermo-sifiligráficas, avril, mai 1911.)
- SALMON. — Grossesse et 606. (Soc. de l'Internat, in Presse médicale, 1911, p. 159.)
- Réaction de Wassermann et traitement de la Syphilis. (Soc. de l'Internat, 27 janvier 1912.)

- Réinfection syphilitique chez un malade traité par l'arsénobenzol. (Société de l'Internat, Paris, 26 octobre 1911.)
- SCHERBER. — Die Frühbehandlung der Syphilis. (Dermatologische Zeitschrift, juin 1911.)
- SCHLASBERG. — Zur Kenntniss von späten sekundären Recidiven bei Syphilis. (Dermatologische Zeitschrift, 1911, t. XVIII, n° 2.)
- SCHULTZ. — Ueber die Erfolge der kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung bei Syphilis. (Deutsche Mediz. Woch., 1912, n° 7.)
- SCHREIBER. — Ueber Neosalvarsan. (Münch. Mediz. Woch., 1912, n° 17.)
- et HOPPE. — Ueber die Behandlung der Syphilis mit 606. (Münch. Mediz. Woch., 1910, n° 27.)
- Ueber die intravenösen Einspritzungen des 606. (Münch. Mediz. Woch., 1910, n° 39.)
- SELDOWITSCH. — Die Ergebnisse der Anwendung des atoxylsauren Quecksilbers in der Therapie der Syphilis. (Archiv. für Dermat. und. Syph., 1911, t. 107.)
- SELENEW. — Zwei Fälle von Resuperinfektion. (Dermatologisches Centralblatt, 1911, n° 4.)
- SICARD et BLOCH. — Traitement du tabes et de la Syphilis nerveuse par l'Arsénobenzol. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 19 mai 1911.)
- — Traitement par l'Arsénobenzol de la Syphilis nerveuse et de la parasyphilis nerveuse. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 30 décembre 1912.)
- et BIZARD. — Neurotropisme d'alarme du 606. (Soc. Méd. Hôp., 27 octobre 1912.)
- FAGE et GUISEZ. — Labyrinthite double chez un syphilitique après traitement par le 606. (Soc. Méd. Hôp., 22 mars 1912.)
- Société de l'Internat des Hôpitaux, Paris, 22 février 1912. Discussion sur les accidents attribués au 606. (MM. Leredde, Tissier, Milian, Lacapère, etc.)
- SOWADE. — Atoxyl et Arsacétine dans le traitement de la Syphilis. (Archiv. für Dermat. und Syph., in Annales de Dermat., 1910, p. 476.)
- SPAGOLLA. — Un cas de réinfection syphilitique. (Rapp. in Annales de Dermat., 1911, p. 807.)
- SPERANSKY. — Réinfection syphilitique probable. (Soc. de Syphiligraphie de Moscou, in Annales de Dermat., 1899, p. 166.)
- SPIETHOFF. — Arsénobenzol bei Syphilis. (Münch. Mediz. Woch., 1910, n° 35.)
- SPILLMANN et BOULANGIER. — Un an de pratique du 606 à la

- Maison de Secours de Nancy. (Société de Médecine de Nancy, 4 juillet 1912.)
- — Résultats thérapeutiques de 100 injections de Néosalvarsan. (Société fr. Dermat., juillet 1912.)
 - HANNS et BOULANGIER. — Un cas de tabes Hérédosyphilitique. (Revue Médicale de l'Est, novembre 1912.)
 - et BOULANGIER. — Résultats thérapeutiques de 100 injections de Néo-Salvarsan. (Soc. fr. Dermat., juillet 1912.)
- L. SPILLMANN et R. SIMON. — Contribution à l'étude des injections intra-musculaires de 606 en émulsion huileuse. (Soc. fr. Dermat., juillet 1911.)
- STERN. — Zur Frage der Abortivbehandlung der Lues mit Salvarsan. (Münch. Mediz. Woch., 1912, n° 7.)
- et BRUCK. — Quecksilberwirkung und Syphilisreaktion. (Wiener Klin. Woch., 1910, n° 15.)
- STUHMER. — Zur Salvarsanfrage. (Münch. Mediz. Woch., 1911, n° 17.)
- STUMPKE. — Ist das nach Quecksilberinjektionen bei Lues auftretende Fieber als ein Zeichen aktiver Lues aufzufassen? (Berliner Klin. Woch., 1910, n° 40.)
- Un cas de réinfection syphilitique. (Deutsche Mediz. Woch., in Presse Médicale, 1912, p. 640.)
- SULZER. — A propos de la dernière communication d'Ehrlich, sur le Salvarsan. (Soc. fr. Dermat., décembre 1911.)
- FAGE, RICHOU et Mlle ETTINGER. — Accidents oculaires, auditifs et méningés, chez une malade traitée par le Salvarsan et le mercure. (Soc. fr. Dermat., décembre 1911.)
- TAEGE. — Erfolgreiche Behandlung eines syphilitischen Säuglings durch die Behandlung seiner stillenden Mutter mit 606. (Münch. Mediz. Woch., 1910, n° 33.)
- TARNOWSKY. — Réinfection syphilitique. (Soc. Russe de Syphiligraphie et Dermat., in Annales de Dermatologie, 1898, p. 1151.)
- THERSTAPPEN. — Un cas de régénérescence osseuse après une seule injection de 606. (Münch. Mediz. Woch., 1910, p. 51.)
- THIBIERGE. — Ulcération phagédénique chancriforme du scrotum et du gland survenue sans nouvelle contamination au niveau de la cicatrice d'un chancre syphilitique traité par l'Arsénobenzol. (Soc. Méd. Hôp., 1^{er} mars 1912.)
- THIROLOIX. — Guérison rapide d'un psoriasis syphilitique par le 606. (Soc. Méd. Hôp., 27 octobre 1911.)
- et DURAND. — Un cas de Spirochéthémie au cours d'une appendicite aiguë. Guérison par le 606. (Soc. Méd. Hôp., 12 mai 1911.)
- TINEL et CAILLÉ. — Epilepsie Jacksonienne guérie par le 606. (Soc. de Neurologie, 1^{er} février 1912.)

- TISSIER et BLONDIN. — Traitement de la Syphilis. (Paris, Maloine, 1912.)
- TORDAY. — Die mit Salvarsanerreichne resultaten. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 7.)
- TROISFONTAINES. — Contribution à l'étude du traitement de la Syphilis par les injections sous-cutanées de Salvarsan. (Soc. fr. Dermat. et Syph., avril 1911.)
- Un cas de mort à la suite d'une injection intraveineuse de dioxymidoarsénobenzol. (Soc. fr. Dermat., juillet 1912.) 1912.)
- TZEKTANOVITCH. — Réinfection syphilitique. (Société de Syphiligraphie de Moscou ; in Annales de Dermat., 1899, p. 166.)
- VII^e Congrès international de Dermatologie et de Syphiligraphie (Rome, 8 avril 1912.) Traitement de la Syphilis. MM. FINGER, NEISSER, MILIAN, GAUCHER, AUBRY, LEREDDE, NOBL, ISAAC, MALINOWSKI, OPPENHEIM, ROSENTHAL, BREYNER, EHLSERS, HOFFMANN, PHOTINOS, SCHOLTZ, MACDONAGH (in Annales Dermat. et Syph., juin 1912.)
- VAUZELLES. — Injections intraveineuses de sels mercuriels dans les Syphilis graves. (Thèse, Paris, 1910.)
- VAQUEZ et LAUBRY. — Sur le traitement spécifique des aortites syphilitiques et des anévrysmes de l'aorte. (Soc. Méd. Hôp., 14 juin 1912.)
- VOISIN. — La réactivation biologique de la réaction de Wassermann comme moyen de diagnostic. (Soc. Méd. Hôp., 1^{er} mars 1912.)
- VOLLERT. — Trois cas de stase papillaire accentuée après des injections de Salvarsan. (Münch. Med. Woch., in Presse Médicale, 1912, p. 80.)
- WATRASZEWSKI. — Sur la valeur des frictions mercurielles dans le traitement de la Syphilis. (Soc. fr. Dermat. et Syph., juillet 1912.)
- WECHSELMANN. — Weitere Erfahrungen mit 606 Injektionen insbesondere bei Lues des zentralen Nervensystems, bei Tabes und Paralyse. (Münch. Mediz. Woch., 1910, n° 46.)
- Ueber die Behandlung der Syphilis mit Dioxymidoarsénobenzol (Berlin Klin., Woch., 1910, n° 27.)
- Beobachtungen an 503 mit Dioxymidoarsénobenzol behandelten Krankheitsfällen. (Deutsche Mediz. Woch., 1910, n° 32.)
- Ueber Réinjection von 606. (Deutsche Mediz. Woch., 1910, n° 39.)
- Die Behandlung der Syphilis mit 606. (Corresp. Blatt. für Schweizer Aertze, 1^{er} janvier 1911.)
- Ueber örtliche und allgemeine Ueberempfindlichkeit bei der Anwerdung von Dioxymidoarsénobenzol. (Berliner Klinische Wochenschrift, 1910, n° 47.)

- WESTPHAL. — Ueber einen Todesfall nach Behandlung mit Salvarsan bei spinaler Erkrankung (tabes meningetis spinalis syphilitica) mit mikroskopischer Untersuchung des Rückenmarkes. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 22.)
- WIDAL et JAVAL. — Néphrite syphilitique traitée par l'Arsénobenzol. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 19 mai 1911.)
- WOLBARST. — A study of fifty cases of syphilis treatment with Salvarsan with special reference and the Wassermann reaction. (New-York Medical Journal, 16 septembre 1911.)
- WOLFF et MULZER. — Le traitement de la Syphilis par le Néosalvarsan. (Münch. Mediz. Woch., in Presse Médicale, 1912, p. 746.)
- XI^e Congrès français de Médecine, Paris, 13 octobre 1910. Traitement de la Syphilis par les arsénicaux. MM. MILIAN, JEANSELME, EMERY, LEREDDE, SALMON et SICARD, etc.
- ZARUBINE. — Du traitement de la Syphilis par le 606. (Annales de Dermat. et Syph., décembre 1910.)
- VON ZEISSL. — Neuerliche Bemerkungen zur Syphilisbehandlung mit Salvarsan.
- Die Salvarsanbehandlung der Syphilis. Beachtungen über die Nomenklature der Syphilis. (Berliner Klin. Woch., n° 40, 1911.)
 - Ueber die bisherige Erfolge der Syphilisbehandlung mit Salvarsan und die Aussicht auf Dauerhandlung. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 127.)
- ZIMMERN. — Können durch Quecksilber unbeeinflussbare syphilitische Symptome durch Salvarsan geheilt werden? (Dermat. Zeitschrift, 1911, n° 85.)
- Ueber Erfahrungen bei 1900 mit Salvarsan behandelten Syphiliskranken. (Berliner Klin. Woch., 1911, n° 34.)
-

Table des Matières

	Pages
Introduction.....	5
Chapitre I. — Le 606. Historique.....	9
Modes d'administration. Procédés.....	14
Doses.....	21
Toxicité. Accidents.....	26
Réaction de Herxheimer.....	31
Arsénorésistance.....	33
Chapitre II. — Résultats thérapeutiques du 606.....	37
sur l'accident primaire.....	38
sur les accidents secondaires.....	40
sur les accidents tertiaires.....	48
sur la syphilis viscérale.....	51
sur la syphilis nerveuse.....	59
sur les accidents parasyphilitiques.....	64
sur la syphilis héréditaire.....	70
sur la syphilis du nouveau-né et au cours de la grossesse.....	76
sur la réaction de Wassermann.....	80
Chapitre III. — Traitement abortif par le 606. Résultats. Sta- tistiques.....	90
Les cas de réinfection syphilitique, après traitement par le 606.....	99
Récidives chancriformes.....	104
Réinfection et superinfection.....	111
Chapitre IV. — Echecs du 606.....	118
Récidives d'accidents après le traitement.....	123
Neurorécidives et méningorécidives après le 606..	132
Neurorécidives après le traitement mercuriel.....	145
Chapitre V. — Valeur comparée du traitement mercuriel....	150
Réactions, accidents, récidives et neurorécidives après le traitement mercuriel.....	153
Résultats sérologiques comparés.....	158
Traitement abortif par le mercure.....	162
Chapitre VI. — Association du mercure et du salvarsan. Indi- cations, technique.....	161
Résultats et avantages.....	171
Conclusions.....	178
Bibliographie.....	190

ERRATA



PAGES

- 90. (Titre) Lire « Les Cas de Réinfection. »
au lieu de « Les Cas Réinfections. »
- 99. Lire « Brocq » au lieu de « Broq ».
- 105. Lire « Carcinôme » au lieu de « Carciloème »
- 109. Lire « Audry ... 1912 » au lieu de « Aubvy... 1192 »
- 128. Lire « von Dungere » au lieu de « von Durgen »
- 155 Lire « Herxheimer » au lieu de « Heixheimer. »

